

Aus der Chirurgischen Universitätsklinik Würzburg

Direktor: Prof. Dr. med. W. Wachsmuth

Heutiger Stand der Behandlung des Prostata-Carcinoms

In a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius - Maximilians - Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Abbas

F a t e m i - B a r z o k i

aus Kaschan / Iran

Würzburg 1966

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR DRIVE
PALO ALTO, CALIF.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153518_0061

Aus der Chirurgischen Universitätsklinik Würzburg
Direktor: Prof. Dr. med. W. Wachsmuth

Heutiger Stand der Behandlung des Prostata-Carcinoms

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius - Maximilians - Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Abbas F a t e m i - B a r z o k i

aus Kaschan / Iran

Würzburg 1966

Referent: Professor Dr.med. w. L u t z e y e r .

Korreferent: Professor Dr.med. W. W a c h s m u t h .

Tag der Promotion: 30. 11. 66

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität Würzburg

Inhaltsverzeichnis

Erster Teil

	Seite
I. Allgemeines über Anatomie und Physiologie der Prostata	1
II. Prostata-Carcinom	2
a) Pathologische Anatomie	2
b) Metastasen	5
c) Symptome	6
d) Diagnose	6
1. Die rectale Untersuchung	6
2. Probeexcision und Probepunktion	7
3. Prostatabiopsie	7
4. Prostatamassage	8
5. Vesiculographie	8
6. Röntgenuntersuchung	8
7. Phosphatasebestimmung	9
III. Behandlung	13
1. Operative Therapie	13
a) Radikaloperation	13
b) Palliativoperation	15
aa) Orchiektomie	15
bb) Die transurethrale Elektro-Resektion ...	15
2. Konservative Therapie	16
a) Hormontherapie	16
Dosierung	18
Der therapeutische Effekt der Östrogene	18
Rezidive des Prostata-Carcinoms	20
Resistenz gegen Östrogene	20
Organspezifische Therapie (Honvan)	23
Die Therapie mit Nebennieren-Rinden-Steroiden	30
b) Cytostatische Therapie	32
c) Röntgentherapie	32
d) Radioaktive Isotopentherapie	33

Zweiter Teil

Ergebnisse der Prostata-Carcinom-Behandlung mit Honvan an der Chirurgischen Universitätsklinik Würzburg von 1956 bis 1963	33
Zusammenfassung	41
Literatur	45
Lebenslauf	51

Heutiger Stand der Behandlung des Prostata-Carcinoms

I. Allgemeines über Anatomie und Physiologie der Prostata

Die Prostata ist ein drüsiges Organ von der Größe einer kastanie, welches ringförmig den Anfangsteil der Harnröhre umschließt. Sie ist von einer festen, bindegewebigen kapsel umfaßt und besteht aus 30 - 50 tubuloalveolären Einzeldrüsen, die von Bindegewebe und starken Bündeln glatter Muskelzellen umgeben sind.

Die Entwicklung der Prostata beginnt nach Low s l e y im dritten fötalen Monat mit der Sprossung von soliden Epithelzapfen an fünf verschiedenen Stellen der Harnröhre, aus denen sich verschiedene Drüsengruppen entwickeln. Beim Kind beherrscht das Zwischengewebe das Bild. In der Pubertät geht ein starkes Wachstum der Drüse vor sich. Unter dem Einfluß der Geschlechtshormone und der Hypophyse reift die Drüse aus. Die Entwicklung ist mit dem 20. Lebensjahr abgeschlossen.

Die normale Drüse hat die Maße von 3,1 zu 3,8 zu 2,7 cm und ein Gewicht von 18 - 23 gr. Der größte Teil der Drüse liegt hinter der Harnröhre und bildet zwei begrenzte Lappen. Dieser Teil der Prostata ist bei der rectalen Untersuchung gut zu tasten. Die normale Prostata besitzt beim Knaben eine derbe Konsistenz, ist während des zeugungsfähigen Alters weicher und wird beim alten Manne wieder derber und härter. Sie ist während aller Altersstufen tastbar.

Das Prostatasekret ist milchig, dünnflüssig und leicht alkalisch. Neben vereinzeltten Zellen (abgestoßene Epithelien, Leukocyten und Lymphocyten) enthält es doppelt brechende Lipoidtröpfchen, homogene und granulierte Körnchen, die sogenannte Corpora amylacea. Das Prostatasekret dient zum Samentransport und stellt gleichzeitig ein Nährreservoir für die Spermatozoen dar. Freyter und Pretet berichten über eine endokrine Tätigkeit des Helle-Zellen-Organs, das in der Prostata-drüse gefunden wird.

II. Prostata-Carcinom

a) Pathologische Anatomie

Das Prostata-Carcinom ist der häufigste Krebs im fortgeschrittenen Mannesalter. Er ist vor dem 50. Lebensjahr sehr selten und nimmt mit dem Alter an Häufigkeit ständig zu. Der Häufigkeitsgipfel liegt beim Alter von 61 bis 75 Jahren.

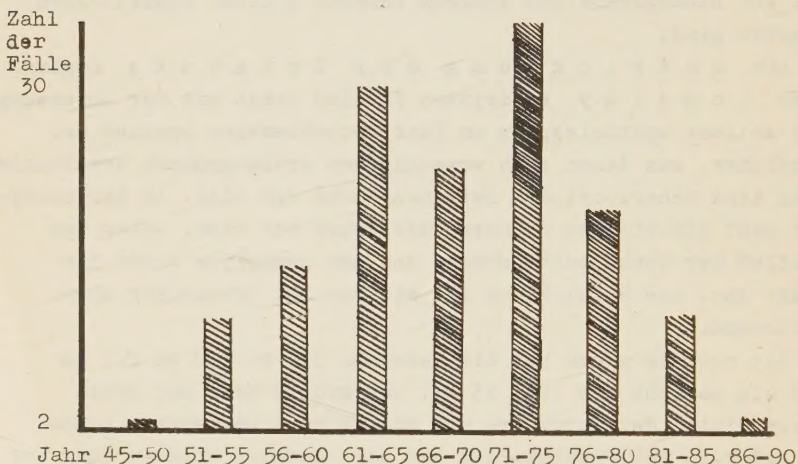
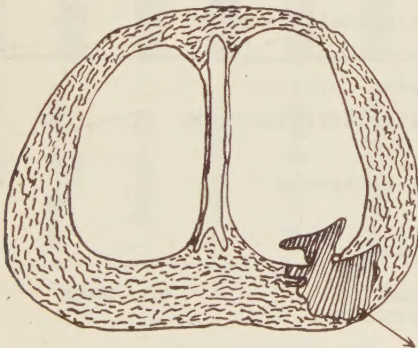


Abb. 1. Altersverteilung (Op. Material) nach Möbius und Mitarbeiter.

Nach Untersuchungen von A. W o j e w s k i tritt das Prostata-Carcinom in 5 % der Fälle bei Männern über 50 Jahren auf. N e l l e r und N e u e n b u r g stellten fest, daß von 40 senilen Prostata-Drüsen 10,5 % atypische Epithelwucherungen zeigen. W a l t h a r d teilte mit, daß bei 30 % der Männer über 50 Jahren ein Prostata-Carcinom nachweisbar ist. Demgegenüber wird für das Prostata-Carcinom als Todesursache im Sektionsgut ein niedriger Prozentsatz von 0,5 % angegeben. Das Verhältnis von klinisch in Erscheinung tretenden Fällen zu verborgenen beträgt 1 : 4. K. H. B a u e r hat die Zahl der Prostata-Carcinome bei obduzierten Männern jenseits des 60. Lebensjahres mit 15 - 20 % angegeben.

Nach den Untersuchungen von Moor und Gaynor ist der Ausgangspunkt des Prostata-Carcinoms hauptsächlich der Hinterlappen der Prostata, weniger häufig der Seiten- oder Vorderlappen. Andere untersucher halten auch einen Ausgang von proliferierenden Adenomen, eine carcinomatöse Umwandlung der Adenomyomatose der periurethralen Drüsen, für möglich (von Albertini, Hudson, Sproul und Waltherhard), wobei über die Häufigkeit dieses Ereignisses sehr unterschiedliche Angaben gemacht werden (nach Blum in 5 - 10 %, Hammerl in 20 %, von Albertini und Waltherhard nur in seltenen Fällen). Auch G. Möbius und Mitarbeiter sind der Auffassung, daß mindestens ein Teil der hochdifferenzierten Adeno-Carcinome aus proliferierenden Adenomen hervorgeht. Wie jedes Carcinom wächst auch das Prostatacarcinom infiltrativ, in seltenen Fällen expansiv. Es hat die große Tendenz in die muskuläre Kapsel einzuwachsen.



Prostata-Carcinom

Abb. 2. Schematische Darstellung bei der Entwicklung eines beginnenden Prostata-Carcinoms (nach Staehle).

Dem langsamen Wachstum entsprechend ist die Anamnese relativ lang. Die Patienten klagen Monate und Jahre über dysurische Beschwerden.

Bei Prostata-Carcinomen werden verschiedene Formen unterschieden. Staemmler teilt die Prostata-Carcinome

wie folgt ein:

1. Carcinome, bei denen die Geschwulstbildung zu einer Vergrößerung des Organs führt und die Abgrenzung gegen die Umgebung verlorengegangen ist;
2. Carcinome, die sich erst durch Metastasenbildung verraten;
3. Geschwülste, die nur durch die histologische Untersuchung aufgedeckt werden.

S i g e l beschreibt verschiedene Formen der Prostata-Carcinome, die temporär oder dauernd dem rectal-palpatorischen Nachweis entgehen. Es ist dies die kongestionierte, die ventrale, die atrophische, die weiche, die rectal stenosierende und die hormonal unwissentlich unbehandelte Form.

M ö b i u s und Mitarbeiter haben bei Durchsicht der im Operationsmaterial diagnostizierten Prostata-Carcinome alle atypischen Epithelwucherungen und alle Fälle, die einer kritischen Überprüfung nicht standhielten, ausgeschlossen. Als verbliebene Prostata-Carcinome geben die Autoren 121 Fälle an, die einheitlich beurteilt und in folgende 10 histologisch definierbare Gruppen eingeteilt wurden:

Adeno-Carcinome

hochdifferenziertes Adeno-Carcinom

hellzelliges tubulo-alveoläres Carcinom

adenoides Carcinom

Carcinoma adenomatosum cribrosum

Solide Carcinome

Carcinoma solidum simplex

hellzelliges Carcinom

Carcinoma solidum scirrosum

Sonderformen

Plattenepithelcarcinom

Carcinoma muciparum

Das hellzellige tubulo-alveoläre Carcinom hat, wie die Autoren berichten, unter den Prostata-Carcinomen die besten überlebensaussichten. Ihm folgt das differenzierte Adeno-Carcinom. Für das Carcinoma adenomatosum cribrosum und das hellzellige solide Carcinom läßt sich ein ungünstiger Krank-

heitsverlauf voraussagen. (Abb. 3).

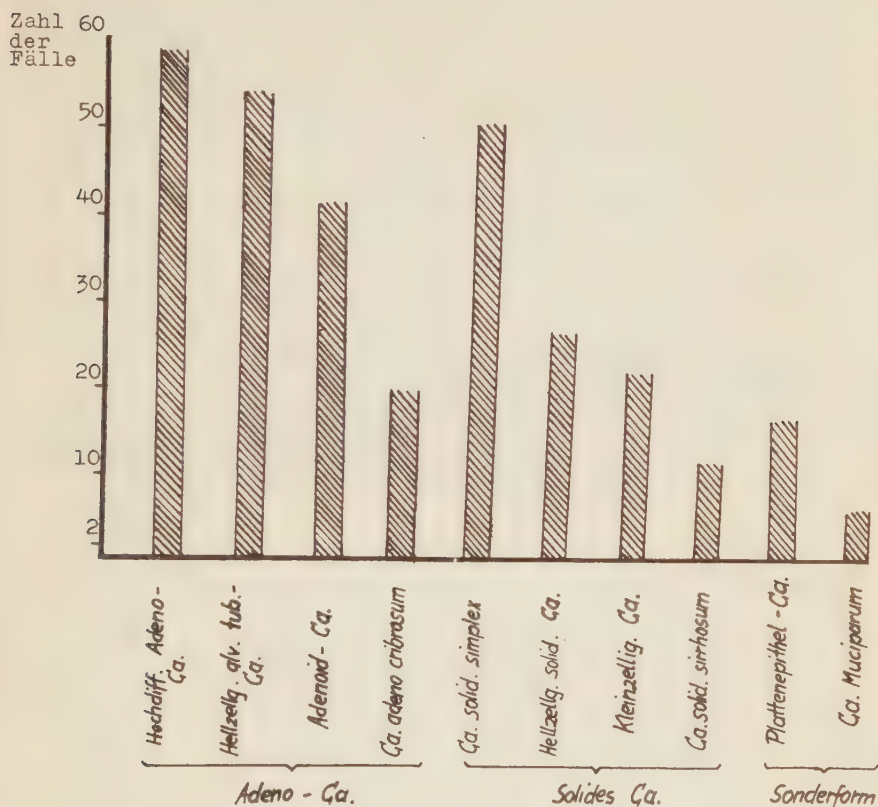


Abb. 3. Anzahl der Carcinome in den einzelnen hormon-pathologischen Gruppen nach G. M ö b i u s und Mitarbeiter.

b) Metastasen

Das Prostata-Carcinom hat eine starke Neigung zur Metastasierung. Selbst kleine Carcinomknoten können bereits Metastasen setzen. Knochenmetastasen stehen im Vordergrund und sind vorwiegend osteoplastischer Natur; die osteoklastischen Knochenmetastasen erscheinen klinisch jedoch weniger häufig.

Nach S t a e h l e r weisen etwa drei Viertel der obdu-

zierten Prostata-Carcinome Knochenmetastasen auf.

Das Metastasierungsgebiet der Knochenmetastasen sind Becken, Kreuzbein, Lendenwirbelsäule und proximaler Anteil des Femur.

Nach Untersuchungen von H. Heer und P. Tsimitta-kis metastasiert das Adeno-Carcinom in etwa einem Sechstel der Fälle, während das indifferente Carcinom in einem Drittel der Fälle Metastasen aufweist. Das Carcinoma solidum metastasiert in einem Viertel der Fälle.

c) Symptome

Pollakisurie und dysurische Beschwerden treten relativ spät auf. Als weitere Symptome des Prostata-Carcinoms sind Hämaturie, die massiv aber auch geringgradig sein kann und Hämospemie als wichtige Frühsymptome zu werten. Rheumatoide Kreuzschmerzen, die bereits beim metastasierten Prostata-Carcinom ins Knochen-system auftreten, sind ein weiteres sehr kennzeichnendes Symptom.

d) Diagnose

1. Die rectale Untersuchung ist das wichtigste diagnostische Hilfsmittel. Sie erlangt deshalb eine so große Bedeutung, weil gerade in den dorsalen, dem tastenden Finger am nächsten liegenden Prostata-teilen (sogen. Außendrüse) das Carcinom beginnt, sodaß schon sehr frühzeitig Veränderungen der Konsistenz erkennbar werden, und zwar oft bevor Veränderungen in der Harnröhre zu sehen sind. Der tastende Zeigefinger gibt eine Auskunft über Größe, Konsistenz und Grenze der Prostata. Bei m r a t i e n t e n über 40 Jahren sind harte Stellen im Bereich der Prostata stets auf Carcinom verdächtig. Ist die Prostata vergrößert, sehr hart, höckerig und gegen die Umgebung nicht mehr abgrenzbar, so ist mit großer Wahrscheinlichkeit ein Carcinom anzunehmen.

Nach S i g e l muß jedoch berücksichtigt werden, daß der benigne Palpationsbefund, der sich auf eine einmalige Untersuchung stützt, fragwürdig ist. Wiederholte Palpation, besonders

nach dekongestiven Maßnahmen, ist unentbehrlich.

2. Probeexcision und Probepunktion

Zur Frühdiagnose des Prostata-Carcinoms stehen der zytologische Nachweis von Krebszellen im Prostatasekret, die Prostata-punktion, die Probeexcision durch transurethrale Elektresektion und die Probeexcision aus der freigelegten Prostata zur Verfügung.

Das Carcinom dringt relativ spät in die Harnröhre ein, weil die fibroelastischen Fasern der Urethra dem Carcinomwachstum großen Widerstand entgegensetzen. Eine Probeexcision kann deshalb nach Auffassung von Heer und Tsimitakis in Frühfällen negativ sein.

Als brauchbarste Methode in der Prostatacarcinomdiagnostik wurde von Wojewski neben der rectalen Untersuchung die zytologische Untersuchung des Prostatasekrets und die transrectale Aspirationsbiopsie angegeben.

3. Prostatabiopsie

Die Einführung der perinealen Prostatabiopsie hat einen weiteren Fortschritt in der Diagnostik des Prostata-Carcinoms gebracht. Sie wird u.a. mit der Nadel nach Mellin, mit der Frank-Silvermann-Nadel und der Franseen-Nadel durchgeführt.

Ardino und Murphy berichten über die Prostatabiopsie mit der Franseen-Nadel. Dabei wird der Patient in Steinschrittlage gelagert. Nach ausreichender Lokalanästhesie zwischen Anus und Tuber ossis ischii beiderseits wird der linke Zeigefinger in das Rectum eingeführt und eine Franseen-Nadel percutan an die Prostatakapsel herangeführt. Nach Entfernung des Mandarins wird die Nadel unter Führung des linken Zeigefingers in den verdächtigen Gewebsbezirk eingestoßen. Unter ständiger Rotation und dauernder Spritzenaspiration wird ein entsprechender Gewebszylinder hervorgeholt. Routinemäßig werden von jeder Prostatahälfte drei Gewebsstücke entnommen.

Ardino und Murphy haben 1465 Nerven Kranke untersucht. Bei 166 wurde wegen des verdächtigen Tastbefundes eine Biopsie mit der Franseen-Nadel durchgeführt. In 23 Fällen

konnte ein Carcinom nachgewiesen werden.

4. Prostatamassage

S a d i und Mitarbeiter haben bei 17 Patienten mit Prostata-Carcinom Blutuntersuchungen jeweils vor und nach der Prostata-massage vorgenommen. In 12 von 17 Fällen wurden Zellen mit den Zeichen der Malignität im Blutkreislauf nachgewiesen. Ein Fall zeigte zytologisch den Charakter eines Adenoms, und dies bestätigte sich durch den Befund bei der pathologischen Untersuchung. Bei allen Fällen zeigten die Blutuntersuchungen vor der Prostatamassage keine neoplastischen Zellen. Nur die Untersuchungen 10 und 30 Minuten nach der Prostatamassage enthielten neoplastische Zellen. Es ist anzunehmen, daß solche Untersuchungen möglicherweise zu festgesetzten diagnostischen Bedingungen führen und auf die Möglichkeit von Metastasen hinweisen.

5. Vesiculographie

In der Differentialdiagnose des Prostata-Carcinoms und der Prostatahypertrophie haben v o n H e l l e n s und A u t i o die Vesiculographie vorgeschlagen. Sie wird im Rahmen der Vasektomie durchgeführt, in jedes vas deferens werden zwischen 1,5 und 2,5 cm³ 45 %iges Urografin eingespritzt. Es wird eine Aufnahme anterior-posterior, eine Aufnahme mit einem Neigungswinkel der Röhre von 15 % zur speziellen Beckenaufnahme sowie teilweise auch Schrägaufnahmen durchgeführt. Leeraufnahmen sind erforderlich um Verkalkungen im Prostatabereiche auszuschließen. Während das Adenom vorwiegend gleichmäßige Ausziehungen und Auswülbungen im Bereiche des Ductus ejaculatorius hervorruft, wobei die kleinen zirkulären Faltenbildungen in diesem Bereich erhalten bleiben, führt das Prostata-Carcinom zu unregelmäßigen Veränderungen und Einengungen des Lumens und zum Verschwinden der zirkulären Falten. Außerdem führt das Prostata-Carcinom im Vesiculogramm zur Asymmetrie und zu Verziehungen der Samenblasen.

6. Röntgenuntersuchung

Da bei jedem Prostata-Carcinom mit Metastasen gerechnet wer-

den muß, ist eine Röntgenuntersuchung, zumindest eine Übersichtsaufnahme des knöchernen Beckens und der Wirbelsäule, notwendig. Wenn Metastasen vorliegen, finden sich in der Regel dichtere Stellen mit Änderung der Struktur, vornehmlich in der Gegend der *Articulatio-sacro-ilica*.

7. Phosphatasebestimmung

Phosphatasen sind Fermente, die fähig sind die Phosphorsäureester bei verschiedenen Reaktionen optimal zu spalten. Nach dem pH-Optimum ihrer Aktivität von pH 9, 6,4, 5,5 und 4 unterscheidet man alkalische und saure Phosphatasen. Zur chemischen Diagnose des Prostata-Carcinoms haben die Phosphatasen, die von G u t m a n 1938 in die klinische Diagnostik eingeführt wurden, Bedeutung erlangt. Nach Untersuchungen von M e y e r führt die Bestimmung der Serum-Phosphatasen nicht zu einer Frühdiagnose des Prostata-Carcinoms, ist jedoch bei Metastasen in differentialdiagnostischer Hinsicht und zur Beurteilung des Krankheitsverlaufes bzw. des Behandlungserfolges wertvoll.

Die gesunde Prostatazelle bildet nur eine bestimmte Menge, die über die Ausführungsabgänge abgegeben wird. Der Blutserumspiegel übersteigt in der Regel nicht die Normalwerte. Auch der Prostata-Krebszelle ist die Fähigkeit zur Bildung saurer Phosphatase nicht entzogen. Wenn nun der Primärtumor penetrierend über die Kapsel hinausgewachsen ist, so verlieren seine wuchernden Zellen die Verbindung mit ihren natürlichen Ausführungsängen; die saure Phosphatase reichert sich im Krebsgewebe bis zum tausendfachen Normalwert an und tritt ins Blut über. Der gleiche Vorgang findet in den Prostata-Carcinom-Metastasen statt.

Hohe alkalische und saure Phosphatasen werden gewöhnlich dann gefunden, wenn bei intakter Nierenfunktion ein metastasierendes Prostata-Carcinom vorliegt. Eine Erhöhung der alkalischen Serumphosphatase findet sich aber auch bei allen Prozessen mit gesteigerter Osteoblastenaktivität, z.B. Rachenitis, M. Paget, Knochensarkom, Ostitis fibrosa Recklinghausen, Osteomalazie, osteoblastischen Knochenmetastasen. Auch beim Verschlussikterus und bei der Spasmophilie ist dieses Ferment vermehrt.

Die Bestimmung der Phosphatase im Serum wird mit der von K a a b e angegebenen Methode gemessen. Der anorganische Phosphorgehalt des Serums wird in Millimoleinheiten gemessen. Normale Werte sind für die saure Serumphosphatase 0-0,2-0,5 mMME, für die alkalische Serumphosphatase 1-2,5 mMME. Beim metastasierenden Prostata-Carcinom ist die saure Serumphosphatase mehr oder weniger stark erhöht (70 - 75 % nach W i l m a n n s).

Die Bestimmung der Prostataphosphatase erlaubt die Erfassung von etwa doppelt so vielen Carcinomträgern wie diejenige der Gesamtposphatase allein. Es muß jedoch berücksichtigt werden, daß erhöhte Werte auch dann vorkommen, wenn zuvor eine rectale Palpation oder eine Massage der Prostata stattgefunden hat, und zwar innerhalb von 24 Stunden. Normale Werte finden sich trotz Vorliegen von Metastasen nach Östrogenverabreichung oder nach Kastration (S t a e h l e r). Sobald weibliche Keimdrüsenhormone in irgend einer Form gegeben werden, sinkt der Phosphatasewert im Serum ab und kann lange Zeit im Bereich normaler Werte verbleiben. Er kann wieder ansteigen oder schwankende Werte zeigen. Deshalb ist es notwendig, daß die Phosphatasebestimmung, wenn sie zur Frage der Metastasierung herangezogen wird, vor dem Einleiten einer Östrogenkur vorzunehmen ist.

H e e r und T s i m i t a k i s berichten, daß in etwa 70 % der Fälle beim Adeno-Carcinom die sauren und alkalischen Phosphatasewerte unter der Hormontherapie zur Norm abfallen. Beim Carcinoma solidum simplex sinken die Phosphatasewerte unter der Behandlung in etwa 50 % der Fälle ab. Viele Autoren vertreten die Ansicht, daß die Phosphatasebestimmungen noch problematisch sind und zwar deshalb, weil ungefähr 30 % der metastasierenden, ebenso wie alle nichtmetastasierenden Prostata-Carcinome, keine begleitende Erhöhung der Phosphatasewerte aufweisen. Nach A l k e n und B ü s c h e r sind es offenbar die sehr unreifen Carcinome, denen die Fähigkeit zur Phosphatasebildung verlorengegangen ist.

K. R i c h t e r i c h und Mitarbeiter haben bei 45 Blutspendern, 27 Patienten mit Prostatacarcinom und 115 Patienten mit pathologisch gesicherter Prostatahypertrophie die Gesamt- und Prostata-Phosphatase im Plasma mit P - N i t r o p h e n y l -

Phosphat als Substrat und der Tartrat-Hemmung bestimmt (Abb. 4 und 5). Es hat sich gezeigt, daß Patienten mit Prostatahypertrophie deutlich höhere Normalwerte als Blutspender hatten. Dies galt für die Gesamt- wie auch für die Prostata-Phosphatase.

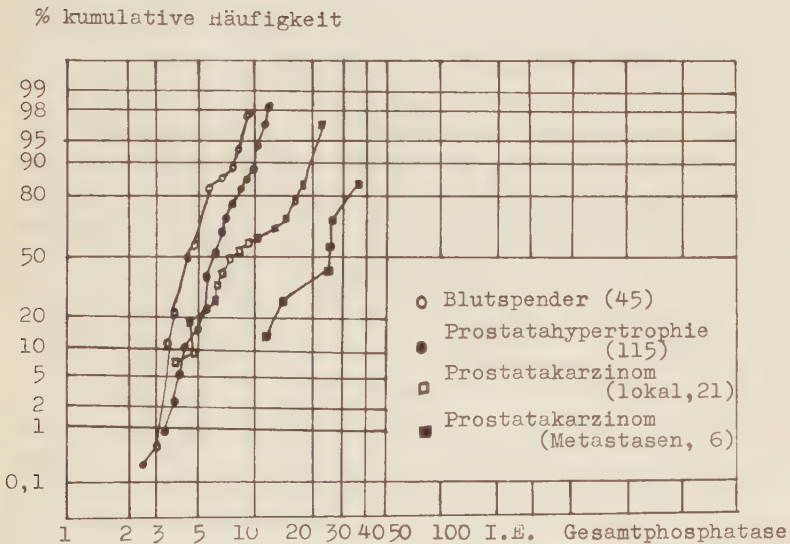


Abb. 4. Prozentuale kumulative Häufigkeit (ordinate) der sauren Prostataphosphatase im Plasma (Abszisse) bei Blutspendern und urologischen Patienten. Enzymaktivität in internationalen Einheiten ($\mu\text{Mol/min/1000 ml}$, 37°C) nach K. Richterich und Mitarbeiter.

Die Patienten mit Prostata-Carcinom und Metastasen hatten zu 100 % (6 von 6) und die Patienten mit lokalem Carcinom zu 72 % (15 von 21) abnorm hohe werte von Prostataphosphatase.

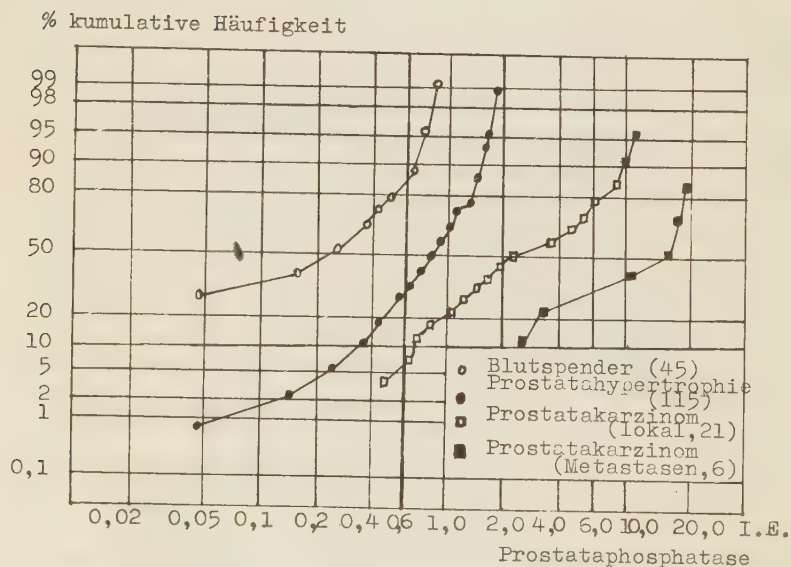


Abb. 5. Prozentuale kumulative Häufigkeit (ordinate, der sauren Prostataphosphatase im Plasma (Abszisse) bei Blutspendern und urologischen Patienten. Enzymaktivität in internationalen Einheiten (μ Mol/min/1000ml, 37° C) nach R. Richterich und Mitarbeiter.

III. Behandlung

Der Behandlung des Prostata-Carcinoms stehen mehrere Wege offen. Welcher Weg einzuschlagen ist, richtet sich nach dem Befund und danach, in welchem Stadium die Erkrankung ange-troffen wird.

1. Operative Therapie

a) Radikaloperation

Sie ist die einzige Behandlungsmethode, mit der eine Aus-rottung des nicht metastasierenden Prostata-Carcinoms und so-mit eine völlige Heilung des krebzig entarteten Gewebes er-zielt werden kann. Eine Heilung ist jedoch nur dann zu erwarten, wenn die Radikaloperation im Frühstadium durchgeführt wird. Die Ergebnisse der frühen Radikaloperation sind, wie aus der inter-nationalen Literatur hervorgeht, den Ergebnissen der Hormon-behandlung plus Orchiectomie eindeutig überlegen. Von verschie-denen Autoren wird die Radikaloperation, kombiniert mit Östrogen-behandlung, befürwortet.

Während S t a e n l e r und A l k e n die Ergebnisse der Radikaloperation bezüglich der Lebensdauer als recht gut bezeichnen, lehnen H e e r und T s i m i t a k i s einen solchen Eingriff ab. Diese Ablehnung basiert auf folgenden Tatsachen: Das Frühstadium kommt selten zur Beobachtung, da das Carcinom erst Beschwerden verursacht, wenn es über die Kapsel hinaus infiltriert ist. In dem Stadium, in dem die Operation radikale Heilungschancen bietet, hat der kranke nur wenig Be-schwerden und kommt selten zum Arzt. Ist bei einem hochbetagten Mann das Carcinom noch lokal begrenzt, so daß eine totale extrakapsuläre Prostatektomie, sei es suprapubisch, trans-vesikal, perineal, retropubisch oder ischio-rectal, noch mög-lich erscheint, wird man angesichts der befristeten Lebenser-wartung den Eingriff nicht durchführen, zudem durch die ge-fahrlose Hormonbehandlung eine lebensverlängernde und schmerz-lindernde Wirkung erzielt werden kann. Außerdem sind diese Autoren der Meinung, daß die Radikaloperation, selbst bei ge-übten Operateuren, in vielen Fällen mit Inkontinenz und Urin-

fisteln belastet ist. A l k e n ist jedoch der Ansicht, daß bei den Patienten, deren Lebenserwartung über der 10-Jahresgrenze liegt und bei denen ein Initial-Carcinom sicher ist, die Indikation zur Radikaloperation mit der Aussicht auf eine völlige Heilung 100 %ig gegeben ist, da die Hormonbehandlung im Allgemeinen eine obere Grenze von 10 Jahren hat. Auch nach Ansicht von S t a e h l e r sollen die Patienten unter 50 Jahren einer Radikaloperation unterzogen werden, da die hochdosierte Östrogenkur mit dem Libidoverlust belastet ist und psychische Veränderungen verursacht werden können. Die durch eine Radikaloperation hervorgerufene Inkontinenz wird heute durch eine Sphinkterplastik beseitigt. S t a e h l e r berichtet über 4 Radikaloperationen, bei denen zwei Patienten rezidivfrei geblieben sind. In zwei Fällen kam eine vollständige Inkontinenz zustande, die durch eine Sphinkterplastik 3 Wochen nach der Radikaloperation beseitigt war und eine völlige Kontinenz bis zu 3 Stunden wiederherstellte. H e e r und T s i m i t a k i s berichten von 12 Fällen, bei denen sie eine suprapubische Prostatektomie durchgeführt haben. 3 Patienten sind an anderen Todesursachen verstorben, 9 Patienten sind rezidivfrei geblieben.

Wie aus einer Sammelstatistik hervorgeht, wird die hohe Mortalität zwischen 2,7 und 3 % angegeben.

Op-Verfahren	Autor	Fälle	Op. Mor- tali- tät	Kontinenz		
				genü- gend	teilweise beim Heben	urinal
perineal rectal	Smith	76	2,7%	80%	12%	2%
perineal rectal	Jewett	78	3 %	85%	15%	
Zusammenstellung nach Chute		200	2,7%	in 2/3		in 1/3
(Millin, Flocks, Atherton, Mummelaar)				(Strikturen 15 %)		

Tab. 1. Op-Mortalität und Inkontinenz bei Radikaloperation nach S t a e h l e r .

b) Palliativoperation

aa) Orchiektomie

Der sicherste Weg eine hormonelle Stimulierung der Krebszellen auszuschalten ist die doppelseitige Orchiektomie. Oft werden durch diesen Eingriff dysurische Beschwerden und rheumatoide Schmerzen der Knochenmetastasen beseitigt. Auch zur Östrogenbehandlung wird eine zusätzliche Orchiektomie sehr empfohlen. Andererseits kann eine hochdosierte Implantationsbehandlung zu einer starken Verkleinerung der Hoden führen, so daß man von einer hormonellen Kastration sprechen könnte. K l o s t e r - h a l f e n hat jedoch mit Chorongonadotropintesten nachgewiesen, daß selbst nach jahrelanger Applikation weiblicher Hormone die Fähigkeit der interstitiellen Leydigischen Hodenzellen, männliche Hormone zu bilden, erhalten bleibt. Nur die Orchiektomie gewährleistet den völligen und dauernden Ausfall der von den Hoden produzierten Androgene.

Nach K.H. B a u e r bietet die primäre Orchiektomie mit nachfolgender antiandrogener Hormonbehandlung weitaus die besten Erfolgsaussichten. Selbst bei dem rectalen Palpationsbefund konnte man eine deutliche Rückbildung des Tumors feststellen. Die Patienten wurden resturinfrei und nahmen erheblich an Gewicht zu.

bb) Die transurethrale Elektro-Resektion der Prostata ist ein relativ ungefährlicher Eingriff und wird bei Harnretention mit gutem Erfolg durchgeführt; sie schafft freien Urinabfluß und lindert die Dysurie samt den sekundär cystitischen Beschwerden. Gleichzeitig wird bei der ausgedehnten Elektro-Resektion Material zur histologischen Untersuchung gewonnen. Die geringe Restharn-Menge kann durch Östrogentherapie zurückgehen, da sich hierdurch das Carcinom als Blasenhalshindernis verkleinert.

Rezidive nach Elektro-Resektion sind nicht selten, z.B. nach Östrogenpausen oder unregelmäßiger Östrogendosierung, auch bei rasch wachsenden ausgedehnten Carcinomen.

Die E r g e b n i s s e nach der Resektion in Bezug auf die Mortalität sind denen bei der sog. Prostatahypertrophie

gleichzusetzen. Die Mortalität war, wie aus der Literatur hervorgeht, vor der Östrogentherapie etwa 20 %, heute etwa 2 %.

2. Konservative Therapie

a) Hormontherapie

Die Hormontherapie des Prostata-Carcinoms stützt sich auf der seit Jahren bekannten Tatsache, nämlich daß die Entwicklung des Prostata-Carcinoms hormonell gesteuert wird. Die Erfahrung zeigt auch, daß bei Männern, die in frühester Jugend kastriert worden sind, niemals ein Prostata-Carcinom beobachtet wurde und daß die Prostata-Carcinome, wenn die Kastration erst in späteren Jahren durchgeführt wurde, nur eine geringe maligne Aktivität zeigten.

White betrieb 1893 gegengeschlechtliche Hormontherapie durch Orchiektomie. In den folgenden Jahren bis etwa 1920 wurden mehrfach günstige Wirkungen der Kastration auf das Carcinom beschrieben. Später ist auch versucht worden durch Implantation von Drüsengewebe verschiedenster Art eine Besserung zu erzielen.

Das männliche Keimdrüsenhormon ist Testosteron. Es wird im Testesgewebe und im Blut gefunden und stellt das genuine Testeshormon dar. Seine wesentlichste Ausscheidungsform im Urin ist Androsteron. Gleiches gilt für das Adrenosteron der Nebennierenrinde und dessen Ausscheidungsprodukt Dehydro-iso-Androsteron. Diese ganzen Stoffe mit zahlreichen Verwandten ähnlicher Wirkung werden als Androgene zusammengefaßt.

Huggins erkannte, daß das Prostata-Carcinom von den Androgenen abhängig ist. Weiterhin stellte er fest, daß die maligne entartete, ebenso wie die normale Prostataepithel-Zelle zu ihrem Wachstum Testosteron benötigt.

Deming konnte menschliches Prostata-Carcinomgewebe im Auge von Meerschweinchen züchten. Er beobachtete, daß die Ge-webskultur nur bei männlichen Versuchstieren wuchs. Bei kastrierten Männchen starb das Implantat ab. Bei weiblichen Tieren wuchs es, wenn große Mengen Androgene verabreicht wurden. Auf diese Erkenntnisse stützt sich die Hormontherapie des Prostata-Carcinoms.

Die Erfolge der Kastration, bei der die Hauptquelle der

Androgene operativ beseitigt wird, waren eindeutig. Der nächste Schritt war, die Wirkung der Androgene nicht durch Ausschaltung ihrer Produktionsstätten aufzuheben, sondern sie durch Verabfolgung ihrer hormonellen Gegenspieler, der weiblichen Sexualhormone, zu neutralisieren. Es zeigte sich, daß durch Gaben von Östrogenen ein ausgezeichnetes Ergebnis zu erzielen ist, wobei hinsichtlich der Wirkung keine wesentlichen Unterschiede zwischen natürlichen Östrogen (Follikelhormon) und künstlich hergestellten Substanzen mit östrogenem Effekt, z.B. den sog. Stilbenen, bestehen.

H u g g i n s begann erstmals 1939 zur Verstärkung des Kastrationseffektes zusätzlich Östrogen zu applizieren. Diese Behandlungsmethode fand sehr rasch Anwendung in der ganzen Welt.

Die männlichen Gonaden sind in ihrer Entwicklung und in ihrer Tätigkeit entscheidend abhängig von den gonadotropen Hormonen des Hypophysenvorderlappens. Das follikelstimulierende Hormon (FSH) ist notwendig zur Anregung der Bildung von Spermatozoen. Bei seinem Fehlen kommt es zur Sterilität. Das Luteinisierungshormon (LH) bewirkt die Hormonbildung durch die Leydigischen Zwischenzellen. Der wichtigste hormonelle therapeutische Effekt besteht beim Prostata-Carcinom in der Ausschaltung der Gonadotropine.

Nach den Untersuchungsergebnissen von T a u p i t z ist anzunehmen, daß der Wirkungsmechanismus der gegengeschlechtlichen Hormontherapie sowohl für synthetische als auch natürliche Östrogene hormoneller Natur ist und seinen Weg über die Hypophyse nimmt. Unter Östrogenverabfolgung tritt neben einer Hodenatrophie eine Verkleinerung der Hypophyse ein, die man als Folge einer östrogenbedingten Hemmung der FSH- und LSH-Ausschüttung aus dem Hypophysenvorderlappen ansieht. Die davon abhängige verminderte stimulierung verursacht eine weitgehende Funktionsruhe, die einer Kastration gleichzusetzen ist. Die Hypophyse ist nach neuesten Forschungen nicht das Endorgan, das den Hormonhaushalt regelt. Wie H e e r und T s i m i - t a k i s berichten, liegen Experimente vor, die beweisen, daß die Steuerung der Gonadotropine und der ACTH im Hypothalamus erfolgt. der Hypothalamus stellt ein Zentrum dar, das nach

H a r r i s und S p a t z die Einflüsse des vegetativen Nervensystems und die Signale der Hirnrinde empfängt und auf Schwankungen der Hormonkonzentration im Plasma empfindlich ist. Man spricht von einem neuroendogenen Koordinations-Zentrum der Adenohypophyse und des Hypothalamus, dessen Physiologie sich vorerst nur auf Hypothesen stützt.

Dosierung

Auf Grund seiner Erfahrungen empfiehlt F e r g u s s o n gleich von vornherein eine hohe Dosierung des Östrogens. Nach S t a e h l e r s Ansicht muß die Dosierung an die jeweilige Größe und Metastasierung des Tumors angepaßt werden. Bei sehr großen Tumoren und ausgedehnter Metastasierung implantiert man 100 bis 300 mg Cyren A, nach 3 Wochen 50 mg. Alle weiteren 3 bis 4 Wochen 25 mg, bis das Carcinom möglichst Kirschgröße erreicht hat. Dann kann die Dosierung auf 10 mg zurückgehen und die Pausen können verlängert werden, längstens jedoch 8 Wochen. Bei kleinen Carcinomen oder solchen ohne Metastasen genügt die Anfangsdosis von 50 mg Cyren, dann 3 bis 4 Wochen 25 mg, dann 10 mg, bis der harte Knoten erbsgroß oder ganz verschwunden ist. H e e r und Mitarbeiter implantieren zu Anfang 100 mg Cyren A in die Bauchhaut, gleichzeitig geben sie 5 Tage lang täglich 10 mg Cyren B intramuskulär.

Der therapeutische Effekt der Östrogene

Bis jetzt liegen über 23-jährige Erfahrungen mit der Hormontherapie des Prostata-Carcinoms vor. Danach ist der Anfangserfolg meist sehr günstig. Die durch den Primärtumor und seine Metastasen verursachten Erscheinungen gehen zurück oder verschwinden, wobei für den Patienten selbst vor allem die Beseitigung seiner Schmerzen und Beschwerden eindrucksvoll ist. Das Kleinwerden der Hoden ist eines der Hauptkennzeichen.

An Hand wiederholter Probepunktionen eines Prostata-Carcinoms untersuchte H. K u p p e r t vor und während der Hormonbehandlung (Progynon und Kastration) die morphologischen Veränderungen, die dem klinischen Erfolg der Behandlung zugrunde lagen. Das Tumorparenchym zeigte schon bald nach Beginn der Hormonkur regressive Veränderungen, während das Stroma leb-

hafte proliferative Vorgänge erkennen ließ. Diese führten im weiteren Verlauf der Therapie zur partiellen Ausheilung des Carcinoms in der Prostata; die metastatisch befallenen inguinalen Lymphknoten waren nach neunwöchiger Hormonbehandlung frei von Krebsgewebe. Die Überreste des Tumors in der Prostata verloren größtenteils ihren ursprünglichen Zell- und Gewebscharakter durch anaplastische Umwandlung. Neben scirrusähnlichen Zellhaufen entstand eine primitive Dauerform ohne Zeichen von Malignität.

Die Angaben über die Fünfjahresheilung schwanken in der Literatur, es werden Zahlen von 25 bis 40 % angegeben. Wie aus einer statistisch erfaßten Untersuchung von Nesbit und Baum hervorgeht, werden der kombinierten Östrogen-Orchiektomie-Behandlung die besten Überlebenszeiten zugeschrieben (Tab. 2.)

Autor	Orchiektomie		Orchiektomie+Östrogen		nur Östrogen	Sympto- matisch
	mit Met.	ohne Met.	mit Met.	ohne Met.		
Nesbit und Baum Ganen Möbius, Schneider u. Konrath	21%	31%	20%	44%	29%	10%
			12%	46,1%	26,6%	
					40%	

Tab. 2. Östrogen und kombinierte Therapie (Östrogen und Orchiektomie) 5-Jahresheilung.

Als weitere therapeutische Effekte der Östrogene seien noch erwähnt die Gynäkomastie, die in etwa 70 % der Fälle zu beobachten ist, psychische Veränderungen und zunehmende Kalkdichte an den Stellen, an denen sich Metastasen befinden.

Rezidive des Prostata-Carcinoms Resistenz gegen Östrogene

Das Versagen der Östrogene ist keine Seltenheit. Neben den guten Erfolgen, bei denen ein Rückgang des Tumors und der Metastasen zu verzeichnen ist, liegen, wie aus der Literatur hervorgeht, bei etwa 40 % der Patienten Befunde vor, die ein stationäres Verhalten des Krebses anzeigen. Bei einem geringeren Prozentsatz ist ein Fortschreiten zu beobachten, sowohl nach Orchiektomie als auch nach Östrogenbehandlung.

M a r t z kennt keine histologischen, biochemischen oder klinischen Kriterien, die eine Unterscheidung dieser offenbar hormonunabhängigen Gruppe von der großen Mehrzahl der hormonabhängigen Carcinome ermöglichen würde. Welche Hormonbehandlung man auch anwendet, immer kommt es nach kürzerer oder längerer Remission zum Rezidiv: Prostata-Tumor und Metastasen wachsen und verursachen erneute Miktionsbeschwerden und Skelettschmerzen, die saure Phosphatase steigt wieder an, das Hämoglobin sinkt ab. All dies geschieht unter Östrogeneinwirkung bzw. nach definitiver Ausschaltung der tumorstimulierenden testikulären Androgene.

Bereits H u g g i n s machte 1943 darauf aufmerksam, daß Versager bei der Östrogenbehandlung des Prostata-Carcinoms durch eine kompensatorische Androgenproduktion in der Nebennierenrinde bedingt sind, sofern es sich nicht um von vornherein schlecht ansprechbare Krebsformen handelt. Aus diesem Grunde wird bei einem Versagen der Östrogene von H u g g i n s und zahlreichen anderen Klinikern die doppelseitige Adrenalectomie vorgeschlagen.

Nach M u n g e r machen die Carcinomzellen im Verlauf der Östrogentherapie eine "chemische Mutation" durch: ihr ursprünglich androgenabhängiger Metabolismus wird durch die therapiebedingte hormonale Milieuänderung östrogenabhängig. Er schlug deshalb vor das Tumorezidiv mit Testosteronmedikation anzugehen.

Zur Behandlung des Prostata-Carcinoms und beim Versagen der Östrogene hat M a r t z folgenden Behandlungsplan vorgeschlagen:

1. Initialbehandlung

- a) Orchiektomie und Beginn einer Östrogenbehandlung, sobald die Diagnose "Prostata-Carcinom" klinisch oder histologisch gesichert ist.
- b) Östrogenbehandlung allein, falls die Orchiektomie nicht durchführbar ist.

2. Beim Rezidiv

- a) Dosiserhöhung des Östrogens, evtl. massiv.
- b) Präparatwechsel (Östrogen), evtl. wiederholt.

3. Bei Aufhören oder Nichteintreten der Wirkung

Prednison, 20 - 60 mg im Tag (niedrigste wirksame Dosis) und gleichzeitig Östrogene (5 - 15 mg Diäthylstilboestrol im Tage oder analoge Dosis eines anderen Östrogens).

4. Bei Aufhören oder Nichteintreten der Wirkung

- a) Absetzen der früheren Medikamente.
- b) Testosteronpropionat, 3 x 100 bis 200 mg pro Woche i.m.

5. Bei Aufhören oder Nichteintreten der Wirkung

- a) Absetzen der früheren Medikamente.
- b) Wieder Östrogentherapie (Testosteronpropionat als "Hormonschock" 2,25 aufgefaßt).

6. Bei Aufhören oder Nichteintreten der Wirkung

32 P oder Hypophysenspückung oder cytostatische Therapie (z.B. alkylierende Substanzen).

H e r g e r und S a u e r haben die A u s s c h a l -
t u n g d e r H y p o p h y s e durch Bestrahlung empfohlen.
In der Annahme, daß die Hypophyse pubertätshemmend wirkt und
daß der Wegfall dieser Hemmung die Pubertätsentwicklung aus-
löst, versuchten S o r r e n t i n o und A l t i e r i
durch einen Drüsenextrakt dieses Organs einen Status ante
pubertatem zu schaffen und damit eine Stagnation des Prostata-
carcinom-Wachstums zu erreichen. Sie beobachteten in der
Behandlung mit dem E p i p h y s e n e x t r a k t innerhalb
kurzer Zeit eine sklerotische Degeneration der Hoden. Der

Extrakt soll eine Östrogen- und Cortisonwirkung in sich vereinen. Heer und Tsimitakis haben das Epiphysenpräparat Glanepin bei allen Stadien des Prostata-Carcinoms in 5 Fällen angewendet. Sie haben jedoch keinen Erfolg beobachtet, weder bei alleiniger, noch bei kombinierter Behandlung mit Kastration und Östrogen. Olivecrona's Empfehlung, durch Hypophysektomie eine vollständige Ausschaltung der Gonadotropine und damit der Androgene zu erzielen und eine radikale hormonale Umstimmung zu erreichen, brachte beim Prostata-Carcinom nicht den erwarteten Erfolg.

Wyllander und Turner berichten über eine neue hypophysen-hemmende Verbindung: bis (P - acetoxyphenyl) - cyclohexylidenemethane. Sie ist ein Mittelding zwischen der Stilboestrol- und der Triphenyl-Reihe. Ein großer Teil der hypophysendämpfenden Wirkung dieser beiden Gruppen ist erhalten, aber nicht die starke Östrogene Wirkung. Diese Substanz wurde bei 50 Fällen von fortgeschrittenem Prostata-Carcinom verwendet. Nebenwirkungen, wie sie für hohe Östrogene Aktivität charakteristisch sind, wurden nicht beobachtet. Bei den meisten Fällen erleichterte die Verbindung sofort die durch Metastasen hervorgerufenen Schmerzen. Gleichzeitig wurde ein Abfall der sauren Serumphosphatase beobachtet.

Nach neueren Forschungsergebnissen wird im Zwischenhirn ein Sexualzentrum angenommen, das der Hypophyse der Nebenniere und den Gonaden Impulse gibt. Man erreicht deshalb durch die Hypophysektomie keine radikale hormonale Umstimmung, wie man angenommen hatte. Durch die Hypophysektomie schaltet man das luteinisierende Hormon aus, das für die Östrogenproduktion in den Leydig'schen Zwischenzellen verantwortlich gemacht wird. Die Gonadotropinproduktion bleibt unbeeinflusst, der hormonelle Wachstumsanreiz für das Prostata-Carcinom ist noch vorhanden.

Die Methode der Wahl ist heute, wie Heer und Mitarbeiter berichten, die Hypophyse durch Einlagerung von radioaktivem Gold zu zerstören.

Eine Röntgenbestrahlung des Organs hat gewöhnlich nicht den gewünschten Erfolg, weil sich die Hypophyse als maximal strahlenresistent erwiesen hat.

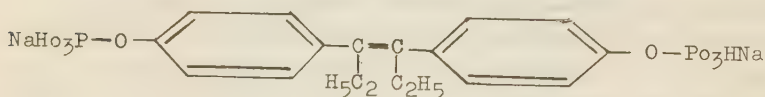
Organspezifische Therapie (Honvan)

Einen weiteren Schritt in der Therapie des Prostata-Carcinoms unternahmen D r u c k r e y und R a a b e . Ihr Vorschlag, bestimmte Oestrogene, die zugleich auch cytostatische Eigenschaften besitzen, in Form wasserlöslicher Phosphorsäureester zu verwenden, hat entscheidende Bedeutung erlangt. Während nach allgemeiner Auffassung der Oestrogen-Therapie beim Prostata-Carcinom ein indirekter Wirkmechanismus (antiandrogene Wirkung oder Beeinflussung der endokrinen Funktion des Hypophysenvorderlappens) zugrunde liegt, ist nach Experimenten von D r u c k r e y anzunehmen, daß derartige Oestrogene auch direkt an den Prostatazellen angreifen können. Im Entwicklungstest am Seeigel zeigte es sich, daß die anstelle von Oestrogenen verwandten Stilbene eine beachtliche Hemmwirkung auf die Zellteilungsvorgänge entfalten. Vor allem das Stilboestrol (4,4'-Dioxy-*L,L'*-diäthylstilben), das chemisch ein zweiwertiges Phenol darstellt, war cytostatisch hoch aktiv; es übertraf die Wirkung von Colchicin um das 30-fache. Auf Grund dieser starken cytostatischen Wirkkomponente mußte Stilboestrol für eine echte Chemotherapie des Prostata-Carcinoms besonders geeignet sein, vorausgesetzt, daß es gelang, die Substanz in genügender Konzentration an das Tumorgewebe heranzubringen. Mit dem im wässrigen Medium schwerlöslichen freien Stilboestrol war dieses Ziel nicht zu erreichen. Seine Löslichkeit in den Körperflüssigkeiten ist so gering, daß nur sehr begrenzte Konzentrationen am Wirkungsort zu erzielen sind. D r u c k r e y und R a a b e machten unter Berücksichtigung der hohen Phosphataseaktivität im Prostatagewebe deshalb den Vorschlag, das Stilboestrol zu phosphorylieren und den resultierenden Diphosphorsäureester als wasserlösliches Dinatriumsalz zu applizieren. Mit der Veresterung der beiden Phenol-Hydroxyle haben sich die chemischen, physikalischen und biologischen Eigenschaften des Stilboestrols grundlegend gewandelt. Der resultierende Stilboestroldiphosphor-

säureester ist als Natriumsalz im Gegensatz zum Stilboestrol in Wasser gut löslich (PH^7), so daß man für eine hochdosierte intravenöse Applikation genügend konzentrierte wässrige Lösungen herstellen kann. Die neue Verbindung besitzt dagegen naturgemäß keine Lipoidlöslichkeit mehr. Weiterhin ist infolge der Blockade der phenolischen Hydroxyle die cytotoxische Aktivität geschwunden. Nach Vorstellung von D r u c k r e y erfolgt durch die saure Phosphatase im Prostatakrebsgewebe - begünstigt durch das schwach saure Milieu des Tumors - eine Dephosphorylierung des intravenös zugeführten Stilboestrodiphosphats. Auf diese Weise wird am Ort der Wirkung das hochaktive Diphenol frei und reichert sich hier auf Grund seiner geringen Wasserlöslichkeit an. In der Tat konnten D r u c k r e y und R a a b e zeigen, daß Stilboestrodiphosphat durch menschliche Prostataphosphatase leicht gespalten wird.

Es resultiert damit eine gezielte organspezifische Chemotherapie des Prostata-Carcinoms, deren Charakteristikum es ist, daß das Zytostatikum in einer pharmakodynamisch unwirksamen "Transportform" verabfolgt und erst am gewünschten Ort, der Tumorzelle, in die "Wirkform" umgewandelt wird.

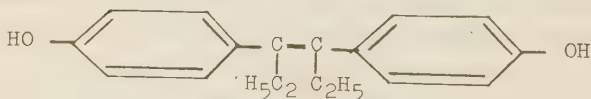
"Transportform"



Stilboestrol-diphosphat ("Honvan")
Asta

Aufspaltung
Phosphatase des
durch die saure
Prostata-Carcinoms

"Wirkform"



Stilboestrol

Die von Druckrey und Kaabe durchgeführten Versuche mit einem von Arnold und Mitarbeiter hergestellten Stilboestrol-diphosphat unter dem Namen "Honvan"[†]) bestätigten die Richtigkeit der Vorstellungen und ergaben zugleich sowohl im Tierversuch als auch beim Menschen eine gute Verträglichkeit. Nach Untersuchungen von Brock ist die akute Toxizität dieser Verbindung gering. Der Wirkstoff des Honvan, das Diäthylendioxystilben, wird, wie erwähnt, während des Transportes zum Wirkungsort durch Phosphorylierung neutralisiert und kann überall dort, wo im Gewebe Phosphatase enthalten sind, freigesetzt werden. Da der Phosphatasegehalt der Prostata-Carcinomzelle besonders hoch und aktiv ist, erfolgt die Dephosphorylierung des Stilboestrols in erster Linie im Carcinomgewebe, während die Abspaltung in anderen weniger phosphatasehaltigen Geweben zurücktritt. Unter den Geweben, die normalerweise schon einen erheblichen Gehalt an Phosphatasen aufweisen, ist in erster Linie die Leber zu nennen. Es erhebt sich deshalb die Frage, ob unter bestimmten Voraussetzungen - bestehender Leberschaden, frühere inzwischen kompensierte Lebererkrankungen - die Honvanbehandlung kontraindiziert ist. Einer intakten und voll funktionsfähigen Leberzelle mag das von den zelleigenen Phosphatasen freigesetzte Zytostatikum nichts ausmachen; manche Autoren sind jedoch der Ansicht, daß einer bereits vorgeschädigten Leberzelle ein Zytostatikum nicht gerade zuträglich ist.

Über die Dosierung des Honvan herrscht noch keine genügende Übereinstimmung. Nach Budnick, Stoll und Altwater darf Honvan nicht schematisch dosiert werden. Die meisten Autoren vertreten übereinstimmend die Meinung, daß bei einer hohen Anfangsdosis die Therapie mit Honvan konsequent lange durchgeführt werden muß. Eine wirkungsvolle Behandlung ist nur mit größtmöglicher Dosierung bis zum Verschwinden der klinischen Symptome und Normalisierung der Phosphatasewerte erfolgreich. Hohe Honvandosens werden ohne Nebenerscheinungen in Form einer Dauertropfinfusion mit physio-

[†]) Hersteller: Asta-Werke, Brackwede

logischer Kochsalzlösung verabreicht. Entscheidet man sich für die intravenöse Anwendung, dann sollte man auch - guter Allgemeinzustand vorausgesetzt - in der Dosierung bis an die Grenze der Verträglichkeit gehen (Klosterhalfen). Lutzeyer berichtet über tägliche Dosen von 1000 mg. Zumindest sollten anfangs 500 mg = 2 Ampullen täglich nicht unterschritten werden. In der dritten Woche sollte man die Dosis auf 2 x 500 mg wöchentlich reduzieren und allmählich auf Honvantabletten übergehen. Warlitz berichtet über eine Anfangsdosis von 8500 mg Honvan intravenös (10 Tage je 500 mg und weitere 14 Tage je 250 mg). Lokal- und Allgemeinbefund, Röntgenbefunde und Phosphatasewerte bestimmen dann die weitere Therapie. Sollte mit dieser ersten Kur kein wesentlicher Erfolg erreicht worden sein, so werden nochmals 8500 mg injiziert. Unter der Injektion treten manchmal Brennen, Jucken oder auch schmerzhaftes Sensationen im Anogenitalbereich auf, manchmal auch Kribbeln am ganzen Körper. Honvan wird, wie aus zahlreichen Berichten hervorgeht, bei oraler Gabe besser vertragen. Unerwünschte Nebenwirkungen von Seiten des Magen-Darmkanals sind selten, allgemeine toxische Reaktionen fehlen, ebenso konnten keine Feminisierungserscheinungen beobachtet werden. Selbst jene Patienten, bei denen die bekannten störenden subjektiven Symptome bei der intravenösen Verabfolgung von Honvan auftraten, können die gleiche Dosis per os völlig störungsfrei vertragen.

Die orale Applikation hat jedoch den Nachteil der Unkontrollierbarkeit. Während Warlitz für eine sichere Dauerbehandlung des Prostata-Carcinoms die Implantation mit Cyren A durchführt, muß man, wie Klosterhalfen empfiehlt, die Patienten mit allem Nachdruck auf die Gefahren einer Unterbrechung bzw. nachlässigen Einnahme der Tabletten hinweisen und gegebenenfalls die Diagnose andeutungsweise berühren.

Als Dosierung werden anfänglich 3 x 3 bis 4 Tabletten täglich = 900 - 1200 mg mit allmählicher Reduzierung auf 3 x 3 bis 3 x 1 Tabletten täglich empfohlen. Die Reduzierung der Dosis wird in mehrmonatigem Abstand vorgenommen.

Zahlreiche Autoren haben inzwischen über günstige Erfahrungen mit Honvan berichtet. Meistens kommt es zu einer deutlichen subjektiven Besserung mit Hebung des Allgemeinbefindens, Beseitigung von Knochenschmerzen und Besserung dysurischer Beschwerden.

Nach C o l a p i n t o und A b e r h a r t kann man das Ansprechen auf die Honvantherapie folgendermaßen klassifizieren:

Gut: Vollständige Schmerz-beseitigung, Gewichtszunahme, Besserung des Allgemeinbefindens, Beseitigung der Harnwegs-symptome.

Mäßig gut: Leichte Besserung der Schmerzen, Besserung des Wohlbefindens, gewisse Besserung der Harnweg-symptome.

Schlecht: Keine Besserung der Schmerzen, zunehmender Kräfte-verfall, schlechte Verträglichkeit des Präparates.

K l e t s c h k e berichtet über 106 Fälle, bei denen Honvan verabreicht wurde. Dabei handelte es sich um eine Auswahl von Fällen, die überwiegend wegen der besonderen Schwere der Erkrankung einer Honvanbehandlung unterzogen wurden. Insbesondere ließ sich, wie der Autor berichtet, an Hand von 38 östrogen-resistenten Fällen die Überlegenheit des Honvans demonstrieren, da bei 28 (73,8 %) dieser Fälle noch eine gute Beeinflussung durch Honvan nachweisbar war. In 9,4 % der Fälle mußte Honvan wegen Unverträglichkeit abgesetzt werden. Gynäkomastie wurde in 9,4 % der Fälle beobachtet. L u t z e y e r berichtet unter anderem über 34 mit Honvan behandelte Patienten, von denen 25 (74 %) auf das Präparat gut ansprachen. Weitere gute Erfahrungen in der Honvantherapie beschreiben B u d n i o c k und Mitarbeiter. Von insgesamt 63 Patienten konnte bei 53 (84 %) eine Normalisierung der vorher erhöhten sauren Serumphosphatase erreicht werden. Die Zahl der Versager wurde mit 10 (16 %) angegeben. W a r l i t z berichtet über Sklerosierungsvorgänge im Bereich der Knochenmetastasen, die mit entsprechenden Veränderungen der alkalischen Serumphosphatase einhergingen und als beginnende Ausheilung gedeutet werden.

Zur Frage der histologischen Veränderungen des Prostata-Carcinoms nach Behandlung mit Honvan berichten J a c o b und K o t h a u g e ; dabei handelt es sich um insgesamt 6 Pa-

tienten, bei denen unterschiedliche Gesamtdosen Honvan in verschiedenen Zeitabschnitten verabreicht wurden. In 3 Fällen fanden sich degenerative Veränderungen in den Tumorzellen, vornehmlich an den Zellkernen im Sinne der Karyorhexis und Karyolysis sowie Kernpyknose.

Nach Untersuchungen von A l b r e c h t bewirkt Honvan in vitro an Zellen des menschlichen Knochenmarks sowie an hühnerembryonalen Fibroblasten eine deutliche Hemmung der Mitosen im Stadium der Metaphase. Dabei ließ sich beobachten, daß die Fibroblasten schon auf geringere Dosen ansprechen als die Zellen der Hämpoese. Es wird angenommen, daß die Prostata-Carcinomzellen in vivo auch schon auf kleinere Dosen ansprechen als die Zellen der Hämpoese, da unter therapeutisch wirksamen Dosen ein Absinken der Blutzellwerte nicht bekannt ist.

Die direkte intratumorale Applikation von Honvan bei Prostata-Carcinomen wird von verschiedenen Autoren empfohlen.

F i r s t a t e r berichtet über tierexperimentelle Untersuchungen mit Honvan. Dabei handelte es sich um 6 erwachsene Hunde mittlerer Größe, bei denen jeweils 5 ccm Honvan in die Prostata injiziert wurden. 1 - 6 Wochen nach der Injektion wurden die Tiere getötet. In allen Fällen fanden sich ziemlich gleichmäßige, mit der Zeit geringer werdende histologische Veränderungen, die als Ausdruck der funktionellen Störung der Drüse gedeutet wurden. Im Einzelnen sah man eine Verringerung, an manchen Stellen ein Fehlen der papillären Veränderungen der Prostata-drüse mit abflachung und Abschnilferung der Zellen. in keinem Fall fanden sich entzündliche Reaktionen.

Nach diesen Vorversuchen wurden auch beim Menschen intraprostatiche Honvaninjektionen vorgenommen. Es wurden jeden Tag oder jeden 2. - 5. Tag Injektionen appliziert. Die Verträglichkeit war ausgezeichnet, in keinem Fall gab es Nebenerscheinungen. Bei den 4 auf diese Weise bisher behandelten Patienten kam es, wie F i r s t a t e r angibt, zu einer Besserung der Miktionsstörungen und zu Änderungen im histologischen Prostatabefund.

R o t h a u g e berichtet über die Prostata-Carcinom-Therapie durch transurethrale Infiltrationen mit Honvan. Er beobachtete neben guter Verträglichkeit und rascher subjektiven Besserung

histologische Veränderungen im Tumorgewebe. In 3 Fällen fand sich kein Krebsgewebe mehr.

Viele Autoren sind der Ansicht, daß Honvan sich bei der Behandlung des Prostata-Carcinoms gegenüber der bisherigen Östrogentherapie als überlegen erwiesen hat. Das Besondere der Honvan-Therapie scheint nicht allein in der Milderung der Schmerzen, dem Appetitanstieg und in der Hemmung des Krebswachstums zu liegen. Das alles kann man grundsätzlich mit den Östrogenen auch erreichen. Der Fortschritt liegt nach Warnecke vielmehr darin, daß diese Erfolge, wohl bedingt durch die hohen Dosen, in kürzerer Zeit zu erreichen sind, daß man in fortgeschrittenen Stadien noch Erfolge erzielt, wenn die Östrogentherapie nicht mehr wirksam ist, und daß es sich hier um ein Mittel handelt, das unter Ausnutzung des besonderen Tumormilieus eine gezielte, intensive organspezifische Chemotherapie ermöglicht.

Die Autoren sind einstimmig der Meinung, daß die Honvan-Therapie nur selten unangenehme Nebenerscheinungen verursacht. Schwerdtfeger berichtete 1954 über 3 mit Honvan behandelte Patienten, bei denen eine hämorrhagische Diathese aufgetreten war. Er beobachtete diese Erscheinungen zu Beginn der Anwendung von Honvan im Jahre 1952. Beim ersten der drei Patienten traten die Symptome nach Verabreichung von 3250 mg auf. Der zweite Patient erhielt 6500 mg, seine Blutungs- und Gerinnungszeit nahm stark ab. Bei der nach einem Jahre wiederholten Behandlung traten diese Symptome nicht mehr auf. Beim dritten Kranken wurden die erwähnten Erscheinungen durch 2000 mg ausgelöst. Schwerdtfeger ist der Ansicht, daß diese ausgedehnten Suffusionen die Folgen kapillärer Läsionen oder Leberschädigungen sind. Viele andere Autoren, die über Erfahrungen mit Honvan verfügen, haben ihm widersprochen. Inzwischen ist jedoch von Balogh ein ähnlicher Fall beschrieben worden. Er berichtet über eine reversible Blutung der Extremitäten von großer Ausdehnung, jedoch mit leichtem Verlauf, die durch die Behandlung mit Honvan ausgelöst wurde. Man nimmt an, daß aus dem ausgedehnten Prostata-Carcinom und seinen Metastasen große Mengen von Zerfallsprodukten frei

wurden, die möglicherweise in der Leber und im Knochenmark toxische Schädigungen vorübergehenden Charakters ausgelöst hatten. Nach Einstellung der Honvanbehandlung und nach einigen Transfusionen kehrten die Blutungen nicht wieder und die ausgedehnten Suffusionen verschwanden spurlos.

Andererseits sind in der Literatur Fälle von haemorrhagischer Diathese beschrieben, bei deren Behandlung Honvan sich als ein sehr wirksames Mittel erwiesen hat. C o t t i e r , L e u p o l d und S c h e i t l i n berichten über einen Fall von metastasierendem Prostata-Carcinom mit hämorrhagischer Diathese. Es handelt sich dabei um einen 69-jährigen Patienten mit starken Haut- und Magen-Darm-Blutungen. Es kam bei ihm zu einem schweren sekundären Blutungsschock mit funktioneller Nephropathie und nicht zu behebender Anämie. Als Ursache derselben fanden sich ein vermehrtes Auftreten von Fibrinolysin, eine Verminderung von Prothrombin und Faktor V; ferner wurde ein erhöhter Antithrombintiter sowie eine Abnahme der Faktoren VII und VIII festgestellt. Die üblichen Maßnahmen zur Behebung von Blutungen versagten völlig. In dieser "verzweifelten" Lage wurde bei dem Patienten Honvan intravenös verabreicht. Die Wirkung auf die Blutgerinnung und auf den Allgemeinzustand des Patienten war, wie die Autoren berichten, verblüffend. Die gerinnungsfördernden Faktoren normalisierten sich. Das Fibrinolysin verschwand 6 Wochen nach Beginn der Honvanbehandlung völlig. Ähnliche Fälle wurden von S t e p h a n , C h r o b a k , N e r a d , G r o n und B r e d t beschrieben. Auch hier kamen nach intensiver Honvan-Therapie die Blutungen zum Stehen. Der Gerinnungsstatus normalisierte sich, ebenso die saure Serum-Phosphatase, während die alkalische Serum-Phosphatase in typischer Weise zunächst anstieg, dann jedoch ebenfalls wieder zur Norm abfiel.

Die Therapie mit Nebennieren-Rinden-Steroiden

Eine andere Möglichkeit, bei fortgeschrittenen, therapeutisch nicht mehr beeinflussbaren Prostata-Carcinomen eine Verlängerung der Überlebenszeit zu erreichen, besteht in der laufenden Verabfolgung von C o r t i c o s t e r o i d e n . Die Wirkung

ist allerdings umstritten, wenn auch K l o s t e r h a l f e n und K r a u s s über gute Erfahrungen berichten. Man kann bei Östrogenresistenten Fällen für eine gewisse Zeit eine subjektive, eventuell auch eine objektive Besserung herbeiführen, die mit der bekannten, auch sonst in der Therapie häufig ausgenutzten günstigen Allgemeinwirkung dieser Hormone übereinstimmt.

Auch zur Unterdrückung der Nebennierenrinde wird eine Behandlung mit Cortison bzw. mit ACTH und Cortison empfohlen. Hierbei geht man von der Überlegung aus, daß die unter der Östrogenbehandlung eingetretene Hypertrophie der Nebennierenrinde und deren substituierende Androgenmehrproduktion durch Cortison wieder abgebremst werden können. Tatsächlich läßt sich dann auch ein Atrophieren der vorher hypertrophischen Nebennierenrinde beobachten.

K r a u s s konnte durch Gaben von z.B. täglich 20 mg Prednison eine Reihe von H o n v a n - r e s i s t e n t e n Fällen so beeinflussen, daß eine erneute Honvan-Therapie wieder erfolgreich war. Er weist jedoch darauf hin, daß eine einmal begonnene Behandlung mit Prednison nicht mehr unterbrochen werden darf, da es sonst zu einem schnellen Wachstum des Tumors und seiner Metastasen kommt, das durch keine Maßnahmen mehr aufzuhalten ist. Wichtig ist zu wissen, daß die Abbauprodukte des Cortisons androgene Wirkungen haben. Es ist nicht verwunderlich, daß deshalb eine Therapie des Prostata-Carcinoms mit Cortison keinen nachhaltigen Erfolg hat. H a ß e l b a c h e r und R o c k s t r o h berichten über 2 Fälle, bei denen sie eine kombinierte H o n v a n - H y d r o c o r t i s o n - T h e r a p i e durchgeführt haben. Sie beobachteten bei der Sektion eine hochgradige Atrophie der Nebennierenrinde und der Hypophyse. Nach ihrer Auffassung wäre es denkbar, daß die Atrophie dieser beiden inkretorischen Organe bedingt war durch das Hydro-Cortison; sie bekräftigen jedoch die Meinung, daß auch bei einer lang anhaltenden Tumorkachexie eine Nebennierenrinden-Atrophie auftreten kann.

b) Cytostatische Therapie

De La Pena, Valdes, Cavanaugh und Oliveros berichten über eine neue Methode der konservativen Behandlung des Prostata-Carcinoms. Es handelt sich um eine intramurale Einbringung einer Mischung von Honvan, Cortison, TEM und Streptomycin. Die Behandlung kann entsprechend der klinischen Ansprechbarkeit und zusätzlich zur Kobalt-Röntgen- und Radiumtherapie durchgeführt werden. Die Autoren erwähnen eine definitive lokale Rückbildung in der Größe und bessere Abgrenzung der Prostata-Veränderung. Funktionsausfall oder -beeinträchtigung der Nieren durch Infiltration des Trigonums bildete sich zurück und es kam wieder zu normaler Morphophysiologie. Es wurden keine ungünstigen lokale oder allgemeine Nebenwirkungen beobachtet.

De La Pena spritzte in das Geschwulst eine Mischung von B 3231 (2,3,5-Triäthylen-iminbenzochinone) - prednison U.S.P. Streptomycin, Polyöstrolphosphata und Diäthyl-diolystilbendiphosphat. Diese Therapie wurde bei 37 Patienten durchgeführt, von denen bei der Nachuntersuchung noch 25 lebten. Allgemein wurde eine Gewichtszunahme, eine Abnahme der Prostatagröße, ein Verschwinden des Restharns und eine Beseitigung der vorhandenen Nierenrückstauung festgestellt. Der Vorteil der unmittelbar in die Prostata eingebrachten Injektion ist die Einsparung von Medikamenten sowie ein sicheres Behandlungsergebnis.

c) Röntgentherapie

Der Röntgentherapie beim Prostata-Carcinom wird nach Meinung von Staehele und anderen Autoren keine besondere Bedeutung beigemessen. In gleichem Maße hat Radium beim Prostata-Carcinom keine wesentlichen Erfolge gezeigt. Die Prostata-Carcinomzelle erweist sich als wenig strahlenempfindlich. Bei hoher Dosierung sind Schäden an Mastdarm und Blase nicht zu vermeiden. Gelegentlich zeigt sich bei Knochenmetastasen eine Linderung der Schmerzen.

d) Radioaktive Isotopentherapie

Mit der Einführung von radioaktiven Isotopen ist ein weiterer Schritt bei der Behandlung des Prostata-Carcinoms unternommen worden. Hierbei versucht man das Prostata-Carcinom mit radioaktivem Gold anzugehen. K e r r injizierte Radiogoldlösung in die Prostata. D a r g e t implantierte radioaktives Gold, nach suprapubischer Freilegung der Prostata, in die Drüse. Beide Verfahren sind mit lokalen Schädigungen belastet. In vielen Fällen wird die Entwicklung von Urinfisteln und Mastdarm-Blasenfisteln beobachtet (H e e r). G. E. H o w e und Mitarbeiter haben von 1953 bis 1963 eine Reihe von Prostata-Carcinome mit Radiogold (^{189}Au) behandelt. Die Resultate waren jedoch nicht ermutigend. Die günstigen Ergebnisse beruhen, wie aus dem Bericht hervorgeht, auf gleichzeitiger Verabfolgung von Hormon und Orchiektomie. K e r r berichtet jedoch über zufriedenstellende Resultate.

Zweiter Teil

Ergebnisse der Prostata-Carcinom-Behandlung mit Honvan an der Chirurgischen Universitätsklinik Würzburg von 1956 bis 1963

Die Therapie des Prostata-Carcinoms mit Honvan ist seit 1954 an der Chirurgischen Universitätsklinik Würzburg eingeführt. Von 1956 bis 1963 wurden insgesamt 95 Patienten mit Honvan behandelt.

Die hier aufgeführten Kranken standen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung im Alter von 50 bis 87 Jahren. Das Durchschnittsalter betrug 67,6 Jahre. Die Anamnese erstreckte sich über einen Zeitraum von 8 Tagen bis zu 10 Jahren (Durchschnitt: 17,8 Monate). Die Diagnose stützte sich auf die Anamnese, den rectalen Palpationsbefund, die cystoskopische Untersuchung und die Bestimmung der sauren und alkalischen Serumphosphatasen.

Die Knochenmetastasen wurden röntgenologisch festgestellt. Die histologische Untersuchung erfolgte durch transurethrale Elektresektion. Es zeigte sich allerdings, daß die histologische Untersuchung des Resektionsmaterials nicht in allen Fällen die Diagnose "Prostata-Carcinom" erhartete. Die abweichenden histologischen Befunde sind durch das Wachstum des Tumors zu erklären, wie schon im ersten Teil der Arbeit beschrieben.

Die oben erwähnten 95 Patienten wurden brieflich zur Kontrolluntersuchung eingeladen. Es ergab sich, daß 37 Patienten bereits verstorben waren. Bei 5 Patienten fehlten die genauen Anschriften. 7 Patienten ließen sich nicht kontrollieren. Bei den 15 Patienten, die sich in der Klinik einer Kontrolluntersuchung unterzogen, wurde außer der klinischen eine Labor- und Röntgenuntersuchung durchgeführt. Bei 21 Patienten, die der Einladung in die Klinik nicht folgten, fand die Kontrolle mit ihrem Einverständnis in ihrer Wohnung statt. Schließlich haben 10 Patienten ihren Zustand brieflich mitgeteilt. Somit können von insgesamt 83 Patienten die Behandlungsergebnisse ausgewertet werden.

Die folgende Statistik gibt einen Überblick über die Gruppe von Patienten, bei denen eine Kontrolluntersuchung durchgeführt wurde oder die brieflich ihren Zustand mitteilten. Die Ergebnisse dieser Untersuchung sind der anschließenden Tabelle zu entnehmen.

KG.Nr.	Name	Alter	Aufnahme	Anamnese	Met	Hist. Bef.	Ptase s.	a.	R.N.	R.H.	Therapie	Erfolg
K12912	Sch.W.	54	30. 9.57	2J.	-	+	-(-)	-(-)	+(-)	+(-)	Honvan+ Prostatekt.	++
K12823	M.G.	72	20. 8.57	2W.	-	+	-(-)	-(-)	+(-)	+(-)	Vasekt.+ Prostatekt. +Honvan	+
K11666	H.F.	60	16. 8.57	2M.	+		+(-)	+(-)	-(-)	-(-)	Honvan	++
K 8822	E.E.	83	15.10.56	64M.	-	-	-(-)	-(-)	-(+)	+(+)	Honvan	+
K 7718	K.G.	59	17. 4.56	2M.	-	-	+(+)	-(-)	-(-)	-(-)	Honvan	++
K 7453	M.E.	53	17. 4.56	6W.	-	-	-(-)	+(-)	+(-)	+(-)	Honvan+ Orch.	++
L10246	M.J.	71	29. 7.60	16M.	+	+	-(+)	-(+)	-(-)	+(-)	Honvan	+

KG.Nr.	Name	Alter	Aufnahme	Anamnese	Met	Hist. Bef.	P'tase s.	a.	R.N.	R.H.	Therapie	Er-folg
K 7014	B.A.	59	6. 2.56	2J.	-	-	+(-)	+(-)	+(-)	+(-)	Honvan	++
K 6075	K.M.	57	14.10.56	3M.	+	+	+(+)	+(+)	-(-)	+(-)	Honvan+ plast. Orch.	+
I4387	G.D.	76	13. 4.59	10J.	-	-	+(-)	+(-)	+(-)	+(-)	Honvan	+
L 4729	Sch.F.	58	10. 3.59	1W.	+	+	+(-)	+(-)	-(-)	+(-)	Honvan	+
L 4900	T.A.	56	14. 4.59	6W.	-	+	-(-)	-(-)	-(-)	-(-)	Honvan+ Hydrocort.	+
L 5932	K.J.	73	1. 7.59	9M.	-	-	-(-)	-(-)	+(-)	+(-)	Honvan	+
L 6128	K.T.	74	20. 7.59	2J.	-	+	-(+)	-(+)	-(+)	+(-)	Honvan	+
L 6402	W.M.	71	8. 9.59	6M.	+	+	+(+)	+(+)	-(+)	-(-)	Honvan+ Orch.	+
L 6401	S.J.	76	14.9. 59	1J.	-	+	+(-)	+(-)	-(-)	+(-)	Honvan	+
L 6878	M.A.	66	20. 9.59	14J.	-	-	+(-)	-(-)	+(-)	-(-)	Honvan	+
L 5881	A.V.	75	26. 5.59	3J.	-	-	+(-)	+(-)	-(-)	+(-)	Honvan+ Hydrocort.	+
L 1747	M.M.	80	9. 1.58	1J.	+	+	+(+)	+(+)	-(+)	+(-)	Honvan+ Hydrocort. +Orch.	+
L 289	W.L.	59	26.12.57	4M.	-	+	+(-)	-(-)	+(-)	+(-)	Honvan	++
L 4046	R.L.	67	2.12.58	5W.	-	+	-(-)	-(-)	+(-)	+(-)	Honvan+ Vasekt.+ Orch.+Hydroc.	+
L 4040	H.S.	68	24.12.58	6M.	-	+	-(-)	-(-)	-(+)	-(-)	Honvan+ Vasekt.+ Orch.+Hydroc.	++
L 3017	S.A.	60	13.10.58	3M.	+	+	+(+)	+(-)	-(+)	+(-)	Honvan	+
L 3593	H.Ph.	81	13. 9.58	18M.	-	-	+	+(-)	+(-)	+(-)	Honvan+ Orch.	+
L 2025	B.J.	65	7. 5.58	8J.	-	-	+	-	+(-)	-(-)	Elektro- resektion +Honvan	+
L 8643	N.K.	69	28. 2.60	3J.	-	+	+(+)	+(+)	-(-)	-	Honvan	+
L 1309	H.F.	75	10. 4.58	6M.	-	-	+(-)	+(-)	-(-)	+(-)	Honvan+ Hydrocort.	+
L 1264	S.J.	57	25. 3.58	4J.	-	+	-(-)	-(-)	-(-)	+(-)	Honvan+ Orch.+ Hydrocort.	+
L 810	W.J.	81	28. 1.58	3W.	-	+	+(-)	-(-)	+(-)	+(-)	Honvan+ Vasekt.	+
L 9808	F.A.	72	20. 7.60	3M.	+	+	+(+)	-(-)	+(-)	+(-)	Honvan+ Orch.	+

KG.Nr.	Name	Alter	Aufnahme	Anamnese	Met	Hist. Bef.	P'tase s.	a.	R.N.	R.H.	Therapie	Erfolg
L10983	Sch.A.	74	13.10.60	4W.	+	-	+(-)	-(-)	+(-)	+(-)	Honvan	+
M 23	M.J.	74	23. 1.60	11M.	-	+	-(-)	-(-)	-(-)	+(-)	Honvan	+
M 6412	K.A.	76	30. 7.62	3M.	-	-	-(-)	-(+)	-(-)	-	Honvan	+
M 6392	L.F.	63	18. 6.62	1J.	-	-	+(-)	-(-)	-(+)	+(-)	Honvan+ Orch.	+
M 3857	Sch.F.	62	8.10.61	6M.	-	+	-(-)	-(+)	-(+)	+(-)	Honvan+ Prostataekt.	+
M 1743	Sch.J.	69	23. 5.61	6M.	+	+	+(+)	-(+)	+(-)	+(-)	Honvan	+
M 1679	J.P.	62	29. 5.61	5J.	+	-	+(-)	+(-)	-(+)	+(-)	Honvan	+
M11188	R.J.	63	9. 4.63	2M.	-	+	+(-)	-(-)	+(-)	+(-)	Honvan	+
M 2665	H.O.	78	27. 3.61	3M.	+	+	+(+)	-(+)	-(-)	+(-)	Honvan	+
M 2693	Sch.P.	66	9. 6.60	1W.	+	+	+(-)	-(-)	+(-)	+(-)	Honvan	+
M 2659	K.Th.	70	18. 7.61	3W.	-	-	-(-)	+(-)	+(-)	+(-)	Honvan+ Vasekt.	+
M 3262	H.V.	65	17.10.61	2J.	+	+	+(-)	+(-)	-(+)	+(-)	Honvan+ Prostataekt.	+
M 3926	B.W.	78	28.11.61	3M.	-	+	-(-)	-(-)	-(-)	+(-)	Honvan	+
M 1267	H.J.	81	28. 2.61	2W.	-	+	+(+)	+(+)	+(-)	+(-)	Honvan	+
M 1030	Sch.J.	75	22. 2.61	3J.	-	+	+(-)	-(-)	-(-)	+(-)	Honvan	+

In dieser Zusammenstellung bedeutet + unter Metastasen osteolytische oder osteoplastische Knochenmetastasen. Erhöhte Serumphosphatasewerte sind mit + bezeichnet, normale mit -. Die in Klammern gesetzten Symbole entsprechen den Werten nach der Behandlung. Eine Erhöhung des Rest(N) und Rest-Harn bei der Aufnahme wurde mit + und eine Normalisierung derselben nach der Behandlung mit (-) bezeichnet. Für den Erfolg bedeutet + kurzfristige, ++ eine mindestens 2 Jahre anhaltende Besserung.

In 14 Fällen wurden Metastasen festgestellt. 28 Untersuchungen ergaben einen positiven histologischen Befund. Bei 29 Patienten zeigte sich die saure und bei 18 die alkalische Phosphatase erhöht. Rest(N) war in 20 Fällen erhöht und schließlich hatten 37 Patienten einen Rest-Harn. Bei der Therapie wurde in 10 Fällen zusätzlich die plastische Orchiektomie, in 5 Fällen Vasektomie und bei 4 Patienten eine Prostataektomie durchgeführt. 7 der Kranken erhielten zusätzlich Hydrocortison.

Im allgemeinen wurde während der stationären Behandlung eine hohe Honvandosin (1000 mg täglich) ohne Nebenerscheinungen in Form einer Tropfeninfusion verabreicht. Ab 3. Woche erhielten die Patienten 2 x 500 mg wöchentlich und nach 3 - 4 Wochen wurde auf Tabletten übergegangen.

Statistischer Überblick über die 15 zur Kontrolluntersuchung
in der Klinik erschienenen Patienten

KG.Nr.	Name	Alter	Kontroll- untersuch.	Anam- nese	Met.	P'ase a.	s.	RN	RH	rect. Palp. Bef.	Behandlung seit Entlassung	Er- folg
K12912	Sch.W.	60	11.1.63	7J.	-	-	-	-	-	+	Honvan-Tbl.	++
K12823	M.G.	78	11.1.63	6J.	-	-	-	+	-	+	Honvan-Tbl.	+
K11666	H.F.	66	15.1.63	6J.	+	+	-	-	-	+	Honvan-Tbl.	+
K 8822	E.E.	90	15.1.63	7J.	+	+	-	-	+	+	Honvan-Tbl.	+
K 7453	M.E.	60	24.1.63	7J.	-	+	-	-	+	+	Honvan-Tbl.	+
K 7014	B.A.	66	22.1.63	9J.	-	-	-	-	-	+	Honvan-Tbl.	++
L 4387	G.D.	80	22.1.63	10J.	-	+	-	-	-	+	Honvan-Tbl.	+
L 4729	Sch.F.	62	4.2.63	4J.	-	-	-	-	-	+	Honvan-Tbl.	++
L 4900	T.A.	60	31.1.63	4J.	-	-	-	-	-	+	Honvan-Tbl.	+
L 6128	k.T.	78	15.2.63	6J.	-	-	-	-	-	+	Honvan-Tbl.	+
L 2025	B.J.	70	23.2.63	8J.	-	+	-	-	-	+	Honvan-Tbl.	+
M 23	M.J.	77	14.2.63	3J.	-	+	-	-	+	+	Honvan-Tbl.	+
M 6392	L.F.	64	4.2.63	2J.	-	-	-	-	-	+	Honvan-Tbl.	+
M 3857	Sch.F.	64	14.2.63	2J.	-	+	-	-	+	+	Honvan-Tbl.	+
M 1679	J.P.	64	7.2.63	7J.	+	+	-	+	+	+	Honvan-Tbl.	+

Auch hier bedeutet + unter Metastasen osteolytische oder osteoplastische Knochenmetastasen. Erhöhte Serumphosphatasewerte sind mit + bezeichnet, normale mit -. Eine Erhöhung des Rest(N) und Rest-Harn wurde mit + gekennzeichnet, - bedeutet normale Werte oder eine Normalisierung nach der Behandlung. Positiver rectaler Palpationsbefund entspricht dem Symbol +. Der Erfolg wurde mit +, eine mindestens 3 Jahre anhaltende Besserung mit ++ bezeichnet.

Bei der Kontrolluntersuchung wiesen 3 Fälle Metastasen auf.

bei 8 Patienten zeigte sich eine erhöhte alkalische Phosphatase. Rest(N) war in 2 Fällen erhöht und 5 Patienten hatten einen Rest-Harn über 20 ccm. Der rectale Palpationsbefund war in allen Fällen positiv. Die Prostata wies die für den Prostata-Carcinom typischen Veränderungen auf.

Die Patienten nahmen die Honvantabletten regelmäßig ein, ohne daß dabei Nebenerscheinungen auftraten. Der Erfolg der Honvanbehandlung zeigte sich vor allem in der anhaltenden Beschwerdefreiheit, Gewichtszunahme, Besserung des Allgemeinbefindens und Hemmung des Krebswachstums.

Statistischer Überblick über die 21 Patienten, bei denen eine
Kontrolluntersuchung zu Hause durchgeführt wurde

KG.Nr.	Name	Alter	Anamnese	stat.Behandlung	AZ. EZ.	rect. Palp. Bef.	Mik- tion	Sonstige beschwerden
K 7718	K.G.	66	7J.	17. 4.56-15. 5.56	+	+	-	keine
L 6402	W.M.	75	4J.	8. 9.59- 8.10.59	+	+	-	Appetitlosigkeit
L 6401	S.J.	80	5J.	14. 9.59- 2.10.59 3.10.60-14.11.60	+	+	-	zeitweilig Kreuzschmerzen
L 6878	M.A.	70	4J.	28. 9.59-13.11.59	(+)	+	+	keine
L 5881	A.V.	79	7J.	26. 5.59- 1. 7.59	(+)		-	Schwächezustand
L 289	W.L.	65	6J.	26.12.57-24. 1.58	+	+	-	keine
L 4046	R.L.	72	5J.	2.12.58- 2. 3.59	+	+	-	keine
L 4040	H.S.	73	5J.	24.12.58-23. 2.59	(+)	+	-	Schlafstörungen
L 3017	S.A.	65	5J.	13.10.58- 9.11.59	-	+	(+)	Kreuzschmerzen Appetitlosigkeit
L 8643	N.K.	72	6J.	28. 2.60- 8. 4.60	+	+	-	keine
L 1309	H.F.	80	5J.	10. 4.58-21. 5.58	-	+	(+)	Schlafst.,Appetitl.
L 1264	S.J.	62	9J.	25. 3.58-28. 4.58	+		-	keine
L 9808	F.A.	75	3J.	20. 7.60-20. 8.60	(+)	+	-	keine
L10246	M.J.	74	4J.	29. 7.60-20. 9.60	(+)		-	Appetitlosigkeit
M 1743	Sch.J.	71	2J.	23. 5.61-26. 6.61	(+)	+	(+)	keine
M11188	R.J.	63	2M.	9. 4.63-25. 4.63	+	+	-	keine
M 2665	H.O.	80	2J.	27. 3.61- 1. 8.61	(+)	+	(+)	Kreuzschmerzen
M 2693	Sch.P.	69	3J.	9. 6.60-21. 6.60	+	+	-	keine
M 2639	N.Th.	72	2J.	18. 7.61-18. 8.61	+	+	-	keine
M 1446	H.V.	67	4J.	17.10.61-20.10.61	-	+	(+)	Appetitlosigkeit zeitw.Kreuzschmerz
M 1447	N.J.	61	3J.	19. 4.61-11. 7.61	+	+	-	keine

guter Allgemein- und Ernährungszustand wurde mit + bezeichnet, ausreichender mit (+), schlechter mit -. Ein + unter rectaler Palpationsbefund kennzeichnet ein positives Untersuchungsergebnis. Normale Miktio wurde mit - bezeichnet, + bedeutet ständige und (+) zeitweilige Miktionsbeschwerden.

Bei der Kontrolluntersuchung befanden sich 11 Patienten in gutem Allgemein- und Ernährungszustand. In 7 Fällen konnte der Allgemeinzustand als ausreichend angesehen werden. 3 der Kranken befanden sich in einem reduzierten Ernährungszustand und gaben Appetitlosigkeit an. Der rectale Palpationsbefund war auch hier, abgesehen von 3 Patienten, die sich rectal nicht untersuchen ließen, positiv. 1 Patient klagte über dauernde und 5 hatten zeitweilige Miktionsbeschwerden. 9 der Kranken klagten über verschiedene Beschwerden wie Appetitlosigkeit, Kreuzschmerzen, Schwächezustand und Schlafstörungen.

Auch bei dieser Gruppe von kontrollierten Patienten konnte durch die Behandlung mit Honvan in den meisten Fällen eine anhaltende Beschwerdefreiheit erzielt werden.

Praktische Beispiele zur Honvantherapie des Prostata-Carcinoms

Um den Krankheitsverlauf unter der Honvanbehandlung zu veranschaulichen seien zwei Fälle, die mit Honvan behandelt worden sind, näher beschrieben.

Fall 1: F.H., 66 Jahre (K 11666), Aufnahme am 16.8.1957.

D i a g n o s e: Prostata-Carcinom.

A n a m n e s e: Seit 2 Monaten Miktionsbeschwerden, Nykturie und in der letzten Zeit Kreuzschmerzen.

U r o l o g i s c h e r B e f u n d: Beide Nierenlager nicht auffallend druckempfindlich, Harnleiterverläufe sind frei. Blasengegend o.B., äußere Genitale unauffällig. Rectaler Tastbefund: mäßig vergrößerte, derbe Prostata; der rechte Lappen zeigt einen derben Strang, nach oben nicht sicher abgrenzbar. Die Schleimhautverschieblichkeit über beide Lappen ist schlecht. Saure Phosphatase 3,1 MME, alkalische Phosphatase 2,0 MME. Rest-Harn bei der Aufnahme wenige ccm.

T h e r a p i e u n d V e r l a u f: Es wurde eine Honvankur in Form von Tropfeninfusionen begonnen. Der Patient erhielt zunächst insgesamt 12000 mg Honvan. Er vertrug die Honvankur sehr

gut und wurde vollkommen beschwerdefrei entlassen. Als weitere Behandlung verordnete man zunächst täglich 3 x 2 Tabletten Honvan. Die saure und alkalische Serumphosphatase zeigte bei der Entlassung normale Werte.

Bei der Kontrolluntersuchung am 22.1.1963 war der Patient vollständig beschwerdefrei. Miktionsfrequenz nicht erhöht. Keine Verminderung der Projektionskraft. Rectal tastete man die Prostata mittelgroß, nach rechts nicht sicher gegen die Umgebung abgrenzbar, in der Tiefe derbe bis harte Bezirke sowie hockrige Oberfläche. Phosphatasewerte: alkalische Phosphatase 2,28 MME, saure Phosphatase 0,42 MME. Für die weitere Therapie wurde dem Patienten 1 Tablette Honvan täglich verordnet.

Fall 2: Sch.W., 60 Jahre (K 12912), Aufnahme am 30.9.1957.

D i a g n o s e : Prostata-Carcinom.

A n a m n e s e : Seit 2 Jahren Beschwerden beim Wasserlassen. Dysurie, Pollakisurie. Schmerzen im Kreuz. Wegen akutem Harnverhalten katheterisierte ihn der Hausarzt. Anschließend wurde er an der Urologischen Abteilung der Chirurgischen Universitätsklinik Würzburg aufgenommen.

U r o l o g i s c h e r B e f u n d : Beide Nierenlager nicht druckempfindlich, Harnleiterverläufe frei. Blasengegend leicht druckempfindlich. Äußere Genitalorgane unauffällig. Bei der rectalen Untersuchung zeigt sich die Prostata vergrößert, derb bis hart mit hockriger Oberfläche, Schleimhaut nicht verschieblich. Im Bereich der Pars prostatica finden sich einige derbe Vorwölbungen. Bei der Elektroresektion in diesem Gebiet und histologischer Untersuchung des dabei gewonnenen Materials konnte die Diagnose eines Prostata-Carcinoms gesichert werden. Alkalische Prostata-Phosphatase 1,65 MME, saure Phosphatase 0,46 MME im Bereiche der Norm. Rest-Harn 20 ccm.

T h e r a p i e u n d V e r l a u f : Es wurde eine Prostatektomie vorgenommen, gleichzeitig begann man mit der Honvankur. Der Patient erhielt zunächst insgesamt 11500 mg Honvan in Form von Tropfeninfusionen. Am Ende der Honvankur hatte er sich sehr gut ernolt und äußerte bei der Entlassung keine Beschwerden mehr. Der Hausarzt wurde gebeten, als weitere Behandlung Injektionen von 2 x wöchentlich 500 mg Honvan bis 8 Wochen zu verabreichen.

Bei der Kontrolluntersuchung am 11.1.63 befand sich der Patient in gutem Allgemein- und Ernährungszustand. Keine Miktionsbeschwerden. Er klagte lediglich über Appetitlosigkeit. Bei der rectalen Untersuchung wurde folgender Befund erhoben: Mitttelgroße bis große Prostata, noch angedeutet zweigelappt, knollig, vorspringend, nach rechts und oben nicht sicher abgrenzbar, in der Tiefe induriert, jedoch nicht ausgesprochen hart. Schleimhäute sind frei. Alkalische Serum-Phosphatase 1,44 mME, saure Phosphatase 0,52 MME im Bereiche der Norm. Die Röntgenübersichtsaufnahme des Beckens zeigte eine normale Knochenstruktur und gab keine Anhaltspunkte für Knochenmetastasen. Rest(N) 39 mg %, Rest-Harn 20 ccm. Als weitere Behandlung wurde 3 x täglich 1 Tablette Honvan empfohlen.

Tabelle über die Überlebenszeiten der 63 mit Honvan behandelten Patienten

Überlebenszeit	Zahl der Fälle	2 Jahre	in %	3 Jahre	in %	5 Jahre	in %
mit Metastasen	26	13	50,0	12	46,1	3	11,5
ohne Metastasen	57	34	59,8	29	50,8	12	20,7
Gesamtzahl	83	47	56,6	41	49,3	15	18,0

Z u s a m m e n f a s s u n g

Das Prostata-Carcinom kommt in verschiedenen hormonpathologischen Formen vor. Es ist relativ häufig und bevorzugt ältere Männer, wobei der Gipfel zwischen dem 65. bis 70. Lebensjahr liegt.

Die einzige Behandlungsmethode, mit der eine Dauerheilung des Prostata-Carcinoms erzielt werden kann, ist die R a d i k a l - o p e r a t i o n . Eine Heilung ist jedoch nur dann zu erwarten, wenn die Radikaloperation im Frühstadium durchgeführt wird. Das Frühstadium kommt jedoch selten zur Beobachtung, da der Patient erst dann den Arzt aufsucht, wenn die subjektiven Be-

schwerden auftreten, wobei das Carcinom bereits über die Kapsel hinaus infiltriert ist. Als Nebenwirkungen der Radikalooperation sind die Sterilität, Harnfisteln und vor allen Dingen die Inkontinenz zu erwähnen.

Neben der seit ca. 24 Jahren mit Erfolg angewandten O s t r o g e n b e h a n d l u n g hat seit 1952 die gezielte organspezifische Chemotherapie mit S t i l b o e s t r o l - d i p h o s p h a t (Honvan) Bedeutung erlangt. Als besondere Vorteile des Honvan werden hohe intravenöse Dosierung ohne toxische Nebenwirkungen, besondere Affinität zum Prostata-Carcinomgewebe, rascher Wirkungseintritt und Beseitigung von Metastasenschmerzen angegeben.

Zur hormonellen Stimulierung der Krebszellen wird die doppelseitige Orchiectomie empfohlen, wobei der primären O r c h i e k t o m i e mit nachfolgender a n t i a n d r o - g e n e r H o r m o n b e h a n d l u n g weitaus die besten Erfolgsaussichten zugeschrieben werden.

Eine Möglichkeit, bei fortgeschrittenen, therapeutisch nicht mehr beeinflussbaren Prostata-Carcinomen eine Verlängerung der Überlebenszeit zu erreichen, besteht in der Verabfolgung von C o r t i c o s t e r o i d e n . In einzelnen Fällen ermöglicht Hydrocortison eine Reihe von honvan-resistenten Fällen so zu beeinflussen, daß eine erneute honvan-Therapie wieder erfolgreich wird.

von verschiedenen Autoren werden C y t o s t a t i c a in der Behandlung des Prostata-Carcinoms empfohlen. Eine Behandlung durch Röntgenbestrahlung oder radioaktive Isotopen hat bis jetzt keine zufriedenstellenden Resultate erbracht.

Die Lebenserwartung wird bei der Frühoperation bis 16 1/2 Jahre angegeben. Eine 5-Jahresheilung wird bei Östrogenbehandlung mit 33 %, bei Orchiectomie mit 31 %, bei kombinierter Östrogen-Therapie und Orchiectomie mit 45 % und bei der Honvan-Therapie mit 3 Jahren und 8 Monaten angegeben.

Es muß betont werden, daß jeder Patient jenseits des 40. Lebensjahres zur Stellung der Frühdiagnose ständig unter ärztlicher Kontrolle stehen soll. Bei den regelmäßigen Untersuchungen sollen folgende Gesichtspunkte besondere Beachtung finden:

1. Rectale Palpation,
2. Bestimmung der alkalischen und sauren Serum-Phosphatasen,
3. Prostatabiopsie.

Vergleicht man die operativen Verfahren der Radikaloperation mit den alleinigen Hormonverfahren, so gilt auch heute noch bei der Mehrzahl der Autoren die Ansicht, daß die Hormontherapie in den verschiedenen Modifikationen der Radikaloperation mit unklarem Ausgang und belastet mit den besprochenen Komplikationen überlegen ist. Man wird nach Durchsicht der Literatur einen Mittelweg wählen müssen, der etwa folgende Vorschläge enthält, die zu einer kombinierten Therapie zusammengefaßt werden können:

1. Elektroresektion und Behandlung der Harnwegsinfektion bei Harnretention.
2. Orchiektomie.
3. Honvan-Stoßtherapie.
4. Nebennierenrinden-Steroid-Therapie als chemisch-medikamentöse Adrenalektomie.
5. Laufende Kontrollen des Patienten ohne Therapieunterbrechung.
6. Bei Resistenz gegen die einmal eingeschlagene Behandlung Provokationstherapie wie vorangehend beschrieben.

An der Chirurgischen Universitätsklinik Würzburg wurden von 1956 bis 1963 insgesamt 95 Prostata-Carcinom-Patienten mit Honvan behandelt, wobei man in 10 Fällen zusätzlich die plastische Orchiektomie, in 5 Fällen Vasektomie und in 4 Fällen Prostataktomie durchführte. In 7 Fällen erhielten die Patienten zusätzlich Hydrocortison.

Das Honvan zeigte ohne wesentliche Nebenwirkungen eine gute Verträglichkeit. Beim Abschluß der Arbeit lebten noch 53 Patienten, 37 waren verstorben und bei 5 Patienten ließ sich wegen unvollständiger Anschrift keine Kontrolluntersuchung durchführen.

Die Ergebnisse der Honvanbehandlung an der Chirurgischen Universitätsklinik Würzburg sind bei 2-jähriger Überlebenszeit 56,6 %, bei 3-jähriger Überlebenszeit 49,3 % und bei 5-jähriger Überlebenszeit 13,0 %.

mit Freuden ergreife ich die Gelegenheit, Herrn Professor Dr. med. W. L u t z e y e r meinen aufrichtigen Dank auszudrücken für die Überlassung des Themas und für seine stete Bereitwilligkeit, mich in Fragen der Ausarbeitung und Anordnung des Stoffes freundlich zu beraten.

Herrn Professor Dr. med. W. W a c h s m u t h gilt mein Dank für die Übernahme des Korreferates.

Literatur

- ALBRECHT, M.: Vergleichende Untersuchungen über die Einwirkung von Diäthylidioxystilben-Diphosphat auf Kulturen von menschlichem Knochenmark, Leukozyten und embryonalen Hühnerfibroblasten. Zschr. Krebsforsch. 64, 335-340, (1961).
- ALKEN, C.E.: Zur Radikaloperation des Prostatacarcinoms. Der Urologe 1, 120-123, (1962).
- ALTIERI, A. und SORRENTINO, F.: Über eine neue Hormontherapie des Prostatakrebses. Die Epiphysenextrakte. Urol.int. 2, 312, (1956).
- ARDUINO, L.J. and MURPHY, F.J.: Carcinoma of the Prostate: Use of the Franseen needle for Perineal Prostatic biopsy. J.Urol. (Baltimore) 89, 732-736, (1963).
- ARNOLD, H. und KLOSE, H.: Der Diphosphorsäureester des 4,4'-Dioxy-~~4~~,~~4~~'-diäthylstilben als Substrat der Prostata-Phosphatase. Arzneim.-Forsch. 7, 471-475, (1957).
- BALOGH, F.: Über eine seltene Komplikation nach Behandlung mit Honvan. Zschr. Urol. 53, 505-508, (1960).
- BINSTORFER, F. und BURKERT, S.: Ergebnisse der Behandlung des Prostata-Karzinoms. Klin.Med. 14, 614-620, (1959).
- BRANDES, D. und BOURNE, G.H.: Stilboestrolphosphat und Prostata-Karzinom. Lancet I, 481-482, (1955).
- BREDT, J.: Hyperfibrinolyse beim Prostatakarzinom. Blut 8, 22-28, (1962).
- BROCK, N.: 4,4'-Dioxy-~~4~~,~~4~~'-diäthylstilben. Zschr. f. Krebsforsch. 62, 1, (1957).
- BUCHBERGER, H.G. und BAUCHWITZ, M.A.: Zytologische Untersuchungen über die hormonale Wirkung in der Behandlung des Prostatacarcinoms. Zschr. f. Urol. 56, 411-420, (1963).
- BUDNICK, R.; STOLL, H.G. und ALTVATER, G.: Organspezifische Chemotherapie des Prostatakarzinoms. Dtsch. med. Wschr. 80, 143-146, (1955).
- BÜCHNER, F.: Allgemeine Pathologie. Urban und Schwarzenberg. 302, (1959).
- BURKERT, H.: Bemerkungen zum Prostata-Karzinom und zur Bestimmung der Serum-Phosphatasen. Dtsch. Apoth. 13, 308-311, (1961).
- CAROW, R.: Erfahrungen mit "ST 52 - ASTA" bei der Behandlung des Prostatakarzinoms. Zschr. f. Urol. 47, 81-93, (1954).
- COLAPINTO, V. und ABERHART, C.: Klinischer Versuch einer massiven Stilboestrol-Diphosphat-Therapie beim fortgeschrittenen Prostata-Karzinom. Brit. J. Urol. 23, 171-177, (1961).

- COTTIER, P.; LEUPOLD, R. und SCHEITLIN, W.: Die hämorrhagische Diathese beim Prostatakarzinom und ihre Behandlung. Schweiz. med. Wschr. 85, 781-786, (1955).
- DRUCKREY, H. und RAABE, S.: Organspezifische Chemotherapie des Krebses. Klin. Wschr. 30, 882-884, (1952).
- DRUCKREY, H.; DANNEBERG, P. und SCHMÄHL, D.: Mitosegiftwirkung von Oestrogenen. Naturwiss. 38, 381-382, (1952).
- DRUCKREY, H.: Experimentelle Grundlagen der Chemotherapie des Krebses. Dtsch. med. Wschr. 77, 1495-1498 und 1534-1537, (1952).
- DRUCKREY, H. und KAISER, K.: Zur Therapie des Prostata-Karzinoms mit Stilboestroidphosphat. Dtsch. med. Wschr. 81, 1084-1086, (1956).
- DRUCKREY, H. und BROCK, N.: Zum Wirkmechanismus von Stilböstrol-Diphosphat (Honvan) beim Prostatakarzinom. Münch. med. Wschr. 102, 1626-1629, (1960).
- EISENBACH, J. und JÖTTEN, J.: Ergebnisse und Erfahrungen in der Behandlung des Prostatacarcinoms. Bruns' Beitr. z. klin. Chir. 202, 404-415, (1961).
- EMMETT, J.L.; GREEN, L.F. and PAPANTONOU: Endocrine therapy in Carcinoma of the Prostate gland. 10-year survival studies. J. Urol. (Baltimore) 83, 471-484, (1960).
- FERGUSON, J.: Tracer-Untersuchungen über die Verteilung und das Schicksal injizierten phosphorylierten Oestrogens beim Prostata-Karzinom. Brit. J. Urol. 33, 442-447, (1961).
- FERGUSON, J.: Some aspects of the Conservative management of Prostatic cancer. Proc. roy. Soc. Med. (London) 56, 81-88, (1963).
- FIRSTATER, M.: Die lokale Oestrogen-Therapie des Prostatakrebses. urol. int. 2, 291-300, (1957).
- FULAR, W.: Ein Beitrag zur Honvanbehandlung des Prostatakarzinoms. Medizinische 8, 285-288, (1956).
- GEBHARDT, H.: Pharmakologie, Toxikologie und Arzneiverordnungslehre. Verlag von Rudolph Müller und Steinicke, München. 146, (1959).
- GHALEB, H.: Untersuchungen am Prostata-Karzinom mit 14 C - etikettiertem Stilboestrol und Stilboestrol-Diphosphat. Brit. Emp. Cancer Campaign Ann. Rep. 37/II, 145-146, (1959).
- GRIESSMANN, H.: Das Prostatakarzinom. Med. Wschr. 13, 424-425, (1959).
- HAFFERL, A.: Lehrbuch der Topographischen Anatomie. Springer-Verlag. S. 584, (1957).
- HAGEMANN, D.: Erfahrungen mit der zytologischen Therapie des Prostatakarzinoms und seiner Metastasen. Zschr. f. Urol. Sonderband Hamburger Kongressbericht der Dtsch. Ges. f. Urol. 56-63, (1955).

- HAMPERL, H.: Lehrbuch der Allgemeinen Pathologie und der Pathologischen Anatomie. Springer Verlag. 649, (1957).
- HASCHE-KLÜNDER, R. und WILMANN, H.: Chemotherapeutic Aspects in the Treatment of Prostatic cancer. Brit. J. Urol. 29, 1, (1957).
- HABELBACHER, K. und ROCKSTROH, H.: Zur Diagnostik und Therapie des Prostatakarzinoms. Bruns' Beitr. z. Klin. Chir. 2, 170-178, (1958).
- HEER, H. und TSIMITAKIS, P.: Das Prostata-Carcinom und seine Behandlung. Urol. int. 13, 74-110, (1962).
- VON HELLENS, A. und AUTIO, E.: The clinical application of vaso-seminal vesiculography in differential diagnosis of prostatic hypertrophy and cancer. Ann. Chir. Gynaec. 2, 84, (1963).
- HOWE, G.E.; PRENTISS, R.J.; MULLENIX, R.B. and FEENEY, M.J.: Treatment of Carcinoma of the Prostate with radioactive gold. Nine-year follow up. J. Urol. (Baltimore) 89, 73-74, (1963).
- HUGGINS, C. and HODGES, C.V.: Studies on prostatic cancer: I. The effect of castration of estrogen and androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. Canc. res. 1, 293, (1941).
- HUGGINS, C.: Endocrine factors in cancer. J. Urol. 68, 875, (1952).
- JACOB, H. und ROTHAUGE, C.F.: Zur Frage feingeweblicher Veränderungen des Prostatakarzinoms nach Behandlung mit phosphoryliertem Diäthylstilboestrol. Zschr. f. Urol. 49, 301-307, (1959).
- KERR, H.D.: Follow-up study of 100 cases of carcinoms of the prostate treated with radioactive gold. Radiology 64, 637, (1962).
- KLETSCHKE, H.G.: Ergebnisse der Honvanbehandlung des Prostatacarcinoms. Zschr. f. Urol. 52, 615-622, (1959).
- KLOSTERHALFEN, H.: Zur Behandlung des Prostatakarzinoms mit Honvan. Indikation - Applikation - Gegenindikation. Zschr. f. Urol. 52, 354-359, (1959).
- KLOSTERHALFEN, H.: Die heutigen Behandlungsmethoden des Prostata-Karzinoms. Berlin. Med. 11, 467-470, (1960).
- KLOSTERHALFEN, H.: Die Behandlungsmethoden des Prostata-Carcinoms. Ergebn. Chir. Orthop. 45, 77-117, (1963).
- KNIPPER, W.: Der Prostatakrebs und seine Behandlung. Hamburger Arzteblatt 8, 103, (1954).
- KRAUS, H.: Hat sich die Therapie des Prostatakarzinoms mit Honvan bewährt? Dtsch. med. Wschr. 83, 1445, (1958).
- KRAUS, H.: Grundsätze in der Behandlung des Prostatakarzinoms. Zbl. Chir. 85, 2016-2024, (1960).

- LUTZEYER, W.: Die Hormonbehandlung beim Prostatakarzinom. Vortrag 34. Tagung der Bayerischen chir. Vereinigung München 19/20. 7. 1957. Med. Klin. 52, 24:II/2, (1958).
- MARTZ, G.: Die Behandlung des Prostatacarcinoms beim Versagen der Oestrogene. Der Urologe 1, 123, (1962).
- MEYER, W.: Die Bedeutung der Serum-Phosphatasen für die Diagnose und Therapie des metastasierenden Prostatakarzinoms. Medizinische 1514-1517, (1955).
- MÖBIUS, G.; SCHNEIDER, H.-J. und KONRATH, M.: Zur biologischen Wertigkeit des Prostatacarcinoms. Urol. int. 1, 2, (1963).
- NYLANDER, G. and TERNER, N.: A New Pituitary-Inhibiting Compound in the Treatment of Prostatic Cancer. Urol. int. 17, 129, (1964).
- O'CONOR, V.J. and SOKOL, J.K.: Bilateral Orchiectomy in the treatment of Carcinoma of the Prostate. Amer. J. Surg. 99, 573-579, (1960).
- DE LA PENA, A.; OLIVEROS, M.; VALDES, R. and CAVANAUGH, R.J.: Neue Methode in der Behandlung des Prostatacarcinoms. Urol. int. 11, 398-403, (1961).
- PFEIFFER, H.: Klinische Erfahrungen mit Diäthylstilboestrol-diphosphat beim Prostatakarzinom. Wien. Med. Wschr. 105, 480-481, (1955).
- PFISTERER, H.G.: Die Praxis moderner Behandlung des Prostatakrebses. Der Landarzt 33, 201-206, (1957).
- REIN, H.: Physiologie des Menschen. Springer-Verlag 332, (1956).
- RICHTERICH, R.; WEBER, H.; ENDTNER, B. und VON NIEDERHÄUSERN, W.: Die Früherfassung des Prostatakarzinoms durch Bestimmung der sauren Prostataphosphatase im Plasma. Dtsch. med. Wschr. 88, 1421, (1963).
- ROCKSTROH, H.: Erfahrungen bei der Behandlung des metastasierenden Prostata-Karzinoms mit Honvan. Zschr. f. Urol. 48, 720-730, (1955).
- ROTHAUGE, C.F.: Behandlung des Prostatakarzinoms durch transurethrale Infiltrationen mit phosphoryliertem Diäthylstilböstrol. Ärztl. Wschr. 13, 233-235, (1958).
- RUPPERT, H.: Zur Histopathologie der Hormonbehandlung beim Prostata-Karzinom. Zschr. f. Urol. 46, 443-456, (1953).
- SADI, A.; DE FREITAS, R.; MARQUES FIGUEIREDO FILHO, A.; PIO DA SILVA, M. and SAWAYA, M.: Considerations Regarding the Etiopathology of Prostatic Cancer. Urol. int. 17, 349, (1964).

- SALOMON, M.; GOLDSTEIN, I. and RIZESCU, M.: Studies on the Value of som Biochemical Tests for the Diagnoses of Tumours of the Prostate. Urol. int. 16, 180, (1963).
- SCHÄFER, W.: Zur konservativen Behandlung des Prostatakarcinoms mit organspezifischer Chemotherapie. Dtsch. med. Wschr. 79, 221-223, (1954).
- SCHNÄHL, D.: Zytostatische Wirkungen des Stilboestrols auf die Zellen des Walker-karzinoms der Ratte. Arzneim. Forsch. 4, 481-484, (1954).
- SCHWERTFEGER, K.: Bedeutet das Präparat "St 52 Asta" einen Fortschritt in der Behandlung des Prostata-karzinoms? Med. Klin. 49, 1290-1293, (1954).
- SIGEL, A.: Das palpatorisch unerwartete Prostata-Carcinom. Urol. int. 16, 209, (1963).
- STAHLER, W.: Klinik und Praxis der Urologie. 1, 713-733, (1959).
- STEPHAN, H.; CHROBAK, L.; NERAD, V. und GROH, J.: Hypofibrinogenämie und Fibrinolyse als Blutungsursache beim Prostata-karzinom. Zschr. f. Urol. 52, 735-743, (1959).
- STEVE, H.: Männliche Genitalorgane. V. Möllendorffs Hb. d. mikr. Anatomie VII, 2, Springer, Berlin, (1930).
- STICH, R. und BAUER, K.H.: Lehrbuch der Chirurgie. Springer-Verlag 743, (1958).
- TAUPITZ, A.; TAUPITZ, E. und OTAGURO, K.: Tierexperimentelle Untersuchungen über die Leberverträglichkeit oestrogener Substanzen. Vortr. 6. Symp. Dtsch. Ges. Endokrinologie, Kiel 1959. Endokrinologie 39, 306-316, (1960).
- TAYLOR, J.R.: Intravenöse und orale Anwendung von Stilboestrol-diphosphat beim Prostata-karzinom. Canad. med. Ass. J. 80, 880-882, (1959).
- UBELHÖR, R.: Die Therapie des Prostatakarcinoms. Wien. Klin. Wschr. 66, 83-84, (1954).
- WALDEYER, A.: Anatomie des Menschen. Walter de Gruyter, Berlin, 1, 239, (1953).
- WARLITZ, H.: Erfahrungen bei der Behandlung des Prostata-karzinoms mit Honvan. Zschr. f. Urol. 52, 622-629, (1959).
- WARNECKE, C.E.: Gezielte zytostatische Therapie des Prostata-Karzinoms. Bruns' Beitr. z. Klin. Chir. 190, 341-348, (1955).
- WARNECKE, C.E.: Erste Erfahrungen mit der oralen Honvan-Therapie des Prostata-karzinoms. Medizinische 1625-1627, (1957).
- WILLIAM, P.H.: The treatment of inoperable prostatic cancer. Med. Ann. D.C. 32, 128-129 und 158, (1963).

- WILMANN, H.: Gezielte organspezifische Chemotherapie beim Prostata-Karzinom. Medizinische 17-23, (1954).
- WOJEWSKI, S.: Die Auswertung von Methoden zur Diagnostik des Prostata-Krebses. Urol. int. 14, 140-159, (1962).
- ZEHEITGRUBER, W.: Hormonwirkung auf das Hodenparenchym. Zschr. f. Urol. 49, 159-175, (1956).

Lebenslauf

Geboren am 27.3.1933 in Kaschan / Iran. Schulausbildung von 1941 bis 1954 an der Grundschule in Kaschan bzw. an der Staatlichen Oberrealschule für Naturwissenschaften in Teheran. Abitur im Sommer 1954. Immatrikulation an der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen im Wintersemester 1955/56. Ab Sommersemester 1957 Fortsetzung des Studiums an der Julius-Maximilians-Universität Würzburg. Physikum im August 1958. Medizinisches Staatsexamen im November 1962. Medizinalassistentenzeit vom 1.12.1962 bis 31.3.1963 an der Chirurgischen Iniversitätsklinik in Würzburg, vom 1.4.1963 bis 31.5.1964 im Sanatorium "Küppelsmühle" (Klinik für Herz- und Kreislaufranke) Bad Orb i. Spessart, vom 1.6.1964 bis 31.12.1964 auf der Inneren Abteilung des Kreiskrankenhauses Saarburg und vom 1.1.1965 bis 30.6.1965 auf der Gynäkologischen Abteilung des Hüttenkrankenhauses Völklingen/Saar. Beendigung der Medizinalassistentenausbildung am 30.4.1965. Seit 7.9.1965 Vollassistent an der Chirurgischen Abteilung des Kreiskrankenhauses Schlüchtern.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich die vorliegende Arbeit selbständig verfaßt und außer der angegebenen Literatur keine weiteren Hilfsquellen benutzt habe.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich bisher von keiner anderen Seite ein Dissertationsthema zur endgültigen Bearbeitung erhalten habe.

Schlüchtern, im März 1966

dipl. Med. F. F. F.

